
Technical Report Series

**Adult Health Study Report 7.
Noncancer Disease Incidence in the
Atomic-bomb Survivors, 1958–86
(Examination Cycles 1–14)**

**F Lennie Wong, Michiko Yamada, Hideo Sasaki,
Kazunori Kodama, Suminori Akiba, Katsutaro Shimaoka,
Yutaka Hosoda**



Radiation Effects Research Foundation

A Cooperative Japan–United States Research Organization

RERF Technical Report Series

Technical reports are the basic medium for reporting of original research carried out at the Radiation Effects Research Foundation. Reports in this series receive both internal and external peer review and may serve, in part or in toto, as the basis for publication in the open scientific literature. Although they may be quoted and cited, these reports are considered to be internal publications of the Foundation. Copies are available upon request from Publication and Documentation Center, RERF, 5-2 Hijiyama Park, Minami-ku, Hiroshima, 732 Japan.

The Radiation Effects Research Foundation (formerly ABCC) was established in April 1975 as a private nonprofit Japanese foundation, supported equally by the Government of Japan through the Ministry of Health and Welfare, and the Government of the United States through the National Academy of Sciences under contract with the Department of Energy.

正 誤 表 Erratum

業績報告書 TR 1-92 (成人健康調査第7報)

(Adult Health Study Report 7. Noncancer Disease Incidence in the Atomic-bomb Survivors, 1958-86)

(正) 慢性肝疾患 (誤) 慢性肝炎 (Japanese only)

1 頁 (要約)、第 2 段落、1 行目 (Page 1, Japanese Summary)

子宮筋腫、慢性肝疾患および肝硬変、...

業績報告書シリーズ

成人健康調査第7報

原爆被爆者における癌以外の疾患の発生率 1958-86年
(第1-14診察周期)[§]

Adult Health Study Report 7.

Noncancer Disease Incidence in the Atomic-bomb
Survivors, 1958-86 (Examination Cycles 1-14)

F Lennie Wong^a 山田美智子^b 佐々木 英夫^b 児玉和紀^b 秋葉澄伯^{c,d}
嶋岡勝太郎^b 細田 裕^e

要 約

1958年から1986年までに収集された成人健康調査(AHS)コホートの長期データを用いて、悪性腫瘍を除く19の疾患の発生率と電離放射線被曝との関係を初めて調査した。疾患の診断は、2年に1度のAHS検診で行われる一般臨床検査、理学的検査、問診に基づいて行った。検診結果は3桁の国際疾病分類(ICD)コードによりコード化され、AHS受診者データベースに入っているが、これが症例確認の基礎となっている。ただし、正確な疾患の発生時期に関する情報は入手できないため、疾患が初めて報告されたAHS受診の日付と疾患発生前に受診した最終検診日との中間時点を、推定疾患発生日として用いた。被曝線量はDS86線量体系から得た最も適切な臓器線量を用いた。層別された非被曝群の発生率に基づく線形相対リスクモデルを用いて、線量効果を解析した。

子宮筋腫、慢性肝炎および肝硬変、また甲状腺癌を除く甲状腺所見が一つ以上あることという大まかな定義に基づく甲状腺疾患に、統計的に有意な過剰リスクを認めた。子宮筋腫についての所見は、良性腫瘍が放射線被曝により発生する可能性を示す新たな証拠となるものである。肝臓の放射線感受性を示す今回の結果は、重度被曝群において肝硬変による死亡が増加するという最近の寿命調査(LSS)の報告を裏付けるものである。甲状腺の非悪性疾患

[§]本業績報告書は研究計画書RP 2-75に基づく。本報告の日本語版は別に発行する。承認 1992年1月29日。印刷 1993年8月。

放影研 ^a統計部 ^b臨床研究部 ^c疫学部, ^d現在鹿児島大学医学部 ^e放影研臨床研究部顧問および放射線影響協会放射線疫学センター

に被爆時年齢の影響が認められ、被爆時年齢が20歳以下でリスクは上昇し、20歳以上ではリスクの上昇は認められなかった。このように、癌発生率に関する最新のLSS報告書にあるように、甲状腺悪性腫瘍の発生という点だけでなく非悪性疾患の発生から見ても、若年者の甲状腺は放射線感受性が他に比べて高いことをAHSのデータも示している。我々の所見は、甲状腺悪性腫瘍に認められた線量効果とは独立して認められるものである。

心臓血管系の疾患については、いずれにも有意な線量反応関係は認められなかった。しかし、近年、若年被爆者では心筋梗塞の発生が増加しており、この傾向はほかの調査でも認められる。AHSにおいて心筋梗塞と確認された症例は77例に限られ、この中には致死症例は含まれていない。今回有意な結果が得られなかったのは症例数の不足のためかもしれない。

また、今回の調査は、1958年から1986年にAHS受診者の白内障の新たな発生が放射線量に伴って増加していないことを示唆している。

今回得た結果は、癌以外の疾患における急性電離放射線被曝影響を探索する上でのAHSの有用性と重要性を強調するものである。本報告書により、さらに詳しく調査する価値のある疾患に関心が向けられ、今後の調査への弾みとなることを期待する。

Technical Report Series

Adult Health Study Report 7. Noncancer Disease Incidence in the Atomic-bomb Survivors, 1958–86 (Examination Cycles 1–14)[§]

**F Lennie Wong,^a Michiko Yamada,^b Hideo Sasaki,^b
Kazunori Kodama,^b Suminori Akiba,^{c,d} Katsutaro Shimaoka,^b
Yutaka Hosoda^e**

Summary

Using the longitudinal data of the Adult Health Study (AHS) cohort collected during 1958–86, we examined for the first time the relationship between exposure to ionizing radiation and the incidence of 19 selected nonmalignant disorders. Diagnoses of the diseases were based on general laboratory tests, physical examinations, and histories taken during the biennial AHS examinations. The outcomes were encoded as three-digit International Classification of Diseases codes in the AHS data base, which served as the basis for case ascertainment. Because accurate information on disease onset time is unattainable for individuals with the diseases of interest, onset times were estimated to be the midpoint between the date of the AHS examination when the disease was initially reported and the date of the previous disease-free examination. The most-applicable organ dose from the Dosimetry System 1986 was used. Tests of dose effects were performed assuming a linear relative-risk model with stratified background incidence.

Statistically significant excess risk was detected for myoma uteri, chronic hepatitis and liver cirrhosis, and thyroid disease, defined broadly as the presence of one or more of certain noncancerous thyroid conditions. The finding for myoma uteri might be additional evidence indicating that benign tumor growths are possible effects of radiation exposure. Our results suggesting the susceptibility of the liver to radiation are consistent with the recent Life Span Study (LSS) report of increased mortality from liver cirrhosis in the heavily exposed

[§]This technical report is based on Research Protocol 2-75. The complete text of this report will be available separately in Japanese. Approved 29 January 1992; printed August 1993.

Departments of ^aStatistics, ^bClinical Studies, and ^cEpidemiology, RERF; ^dpresently Kagoshima University School of Medicine; ^econsultant, Department of Clinical Studies, RERF, and Radiological Epidemiology Center, Radiation Effects Association, Tokyo.

group. An age-at-exposure effect was detected in nonmalignant thyroid disease, with increased risk for those exposed at ages ≤ 20 yr, but not for older persons. Thus, the AHS data also suggest that the thyroid gland in young persons is more radiosensitive not only to the development of thyroid malignancies, as shown in the most recent LSS report on cancer incidence, but also possibly to the development of nonmalignant disorders. Our findings hold independent of the dose effects observed for thyroid malignancies.

No significant dose-response relationships were detected in any of our cardiovascular disease endpoints. However, the incidence of myocardial infarction appears to be increased among survivors exposed when younger, especially during the last few years of the study period, which is not unlike the trends seen in other studies. Since case ascertainment in the AHS was limited to only 77 nonfatal cases, small sample size cannot be ruled out as an explanation of the current nonsignificant results.

Our analysis also suggests that new occurrences of lens opacity during 1958–86 are not increased with radiation dose among the AHS participants.

Our results emphasize the utility and importance of the AHS in searching for the effects of acute exposure to ionizing radiation in noncancer diseases. The results provided herein should call attention to disorders that merit more-detailed investigations and should serve as impetus for additional studies.

Introduction

The objective of the Adult Health Study (AHS) is the examination of the relationship between radiation exposure level, disease occurrence, and variation in physiological and biochemical determinants among the survivors of the atomic bombings of Hiroshima and Nagasaki. A description of the AHS program is given in Report 6, which, as with the earlier reports, presented findings from periodic analyses of the accumulated data, covering the period 1968–80.¹ A different approach is taken here in Report 7 in that the analysis encompasses all of the follow-up data collected since the inception of the program in 1958 (1st examination cycle) until mid-1986 (14th examination cycle), which, at the time of analysis, was the most current set of complete data available. This report focuses upon the late effects of exposure to ionizing radiation on the occurrence of 19 nonmalignant disorders. Subsequent reports will present findings on serially measured physiological and laboratory data and on cancer incidence.

The major innovation in this report is the introduction of methods that explicitly deal with the longitudinal nature of the AHS data. These methods include analysis of disease incidence and growth-curve models for measured data. This differs from earlier analyses that ignored the longitudinal aspect of these data and focused on cycle-specific comparisons of prevalence rates and mean measurement values. Although comparison of prevalence rates may cause little bias for diseases with low lethality, limitations exist in interpreting the relationship between disease and radiation dose, because various forms of sample attrition may cause bias in the prevalence rates over time. Comparison of incidence removes the effect of survival and provides the clearest evidence concerning disease development in relation to antecedent exposures. The current findings, though not totally free of problems, are based on the more-valid measure of disease incidence, so that a more-direct assessment of the impact of exposure to ionizing radiation on the morbidity of the AHS subjects should be

possible. It is expected that the results from this report will provide an impetus for additional studies to examine more deeply the role of atomic radiation in the etiology of certain noncancer diseases.

Materials and Methods

Clinical procedures and selection of diseases

A description of the clinical procedures for patient examinations can be found in Report 6.¹ The same basic procedure was used in 1980–86 as in the earlier study periods. The examinations consisted of history-taking, general physical examination, and general laboratory tests conducted according to established procedures. Evidence from history-taking was considered reliable if it consisted of diagnoses from outside hospitals or could be substantiated by the types of treatments being administered or by reports of relevant symptoms by the subjects. Indications from appropriate laboratory tests were often available as additional evidence. The general laboratory tests have consisted of peripheral blood tests, serum-cholesterol determination, a serology test for syphilis (discontinued beginning with cycle 8), urinalysis, stool examination, chest X ray, and electrocardiography. Ultrasonography equipment was introduced in cycle 12 (1980) in Hiroshima and in cycle 13 (1982) in Nagasaki for the diagnosis of diseases related to the thyroid, abdomen, and mammary glands. Clinical diagnoses were made by the examining physician according to standardized diagnostic criteria, upon completion of all necessary tests. Nonroutine laboratory and clinical procedures were introduced occasionally in connection with the various clinical investigations at the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC) and its successor, the Radiation Effects Research Foundation (RERF). Diagnostic procedures were applied to subjects independent of their radiation dose; the examining physicians were also blind to the subjects' exposure status. Up to six diagnoses per examination per subject are encoded in the computerized data base as three-digit International Classification of Diseases (ICD) codes, which served as the basis for case ascertainment. The diseases selected for analyses and their corresponding ICD codes are provided in Table 1. The various diagnostic methods used are shown in Table 2. In general, medical charts were not reviewed for case validation in this study.

To perform a valid study using cases defined solely on the basis of ICD codes and to ensure adequate case ascertainment and detection through the general examination procedures of the AHS, we required that disease diagnoses as encoded provide a reasonable degree of accuracy and that disease incidence be reasonably high. Certain disorders such as cataract and arteriosclerotic heart disease were included specifically because of past reports of a possible association with radiation dose.^{1,2} Because not all thyroid function tests [eg, T_3 , T_4 , thyroid-stimulating hormone (TSH)] were administered to participants at every examination cycle, diagnosis of distinct thyroid dysfunctions was difficult. The occurrence of multiple thyroid abnormalities in some individuals due to natural disease progression made a unique diagnosis of thyroid disease in these cases impossible. Thus, it was necessary to examine a broadly defined thyroid endpoint in which the case designation was based on one or more of the following diagnoses: nontoxic nodular goiter, diffuse goiter, thyrotoxicosis, chronic lymphocytic

thyroiditis, and hypothyroidism. Because adenoma was included inseparably under the ICD codes for thyroid disorders in revisions 7 and 8, we included ICD = 226 (adenoma) explicitly in the 9th revision to unify the thyroid endpoint. Nevertheless, analysis not including adenoma was also performed in the follow-up period during which revision 9 was implemented. Occlusion and stenosis of precerebral and cerebral arteries, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage were collectively examined under the endpoint of stroke. Myocardial infarction was examined using cases ascertained after 1964, since a specific ICD code for this disease did not previously exist. It should be noted that persons diagnosed with cardiovascular disease (CVD) in this report differ from those of

Table 1. Nineteen noncancer diseases and their corresponding International Classification of Diseases (ICD) codes

Disease	ICD edition		
	7th	8th	9th
Hypertension	444, 445	400, 401	401
Hypertensive heart disease	440–443	402, 404	404
Ischemic heart disease	420	410–414	410–414
Myocardial infarction	—	410	410
Occlusion, stenosis ^a	332	433, 434	433, 434
Aortic aneurysm	451, 452	441, 442	441, 442
Stroke ^b	330–332	430, 431, 433, 434	430, 431, 433, 434
Thyroid disease	250–254	240–245	226, 240–245
Cataract	385	374	366
Gastric ulcer	540	531	531
Duodenal ulcer	541	532	532
Chronic liver disease and cirrhosis	581, 583	571, 573	571
Cholelithiasis	584	574	574
Calculus of kidney and ureter	602	592	592
Myoma uteri	214	218	218
Cervical polyp	215	219	219, 622
Hyperplasia of prostate	610	600	600
Dementia	304, 305	290	290
Parkinson's disease	350	342	332

^aIncludes cerebral and precerebral arteries.

^bIncludes occlusion and stenosis of precerebral and cerebral arteries, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage.

Table 2. Sources of information for disease diagnosis

Diagnosis	Physical exam	History	Laboratory exam data	US or radiology	Others
Essential hypertension	Blood pressure Auscultation ^a	Medication Diagnosis outside RERF ^b	Endocrinological test ^a Renal-function test ^a	Chest X-ray ^a UCG ^a ECG ^a	
Hypertensive heart disease	Blood pressure Auscultation ^b Symptoms ^b	Medication Diagnosis outside RERF ^b		Chest X-ray ECG UCG	
Ischemic heart disease	Symptoms	Medication Diagnosis outside RERF ^b		ECG Master 2-step exercise test Treadmill UCG	CAG ^c Thallium scan ^c
Myocardial infarction	Symptoms	Diagnosis outside RERF Surgical history Medication ^b	Enzyme data from outside RERF ^b	ECG UCG	CAG ^c Thallium scan ^c
Cerebral arterial occlusion	Neurological exam Symptoms Auscultation Optic fundus ^b	Diagnosis outside RERF Surgical history Medication ^b		CT scan Angiography MRI ^c	
Aortic aneurysm	Symptoms ^b	Diagnosis outside RERF Surgical history Medication ^b		Chest X-ray Abd X-ray Abd-US CT scan	Aortography ^c
Gastric ulcer	Symptoms Palpation ^b	Diagnosis outside RERF Medication Surgical history	Stool test Gastric juice ^b	Upper GI series	Endoscopy
Duodenal ulcer	Symptoms Palpation ^b	Diagnosis outside RERF Medication Surgical history	Stool test	Upper GI series	Endoscopy
Chronic liver disease and cirrhosis	Symptoms Palpation	Diagnosis outside RERF Medication Family history Surgical history ^b	LFT HBsAg, HBsAb ICG excretion ^c α -fetoprotein ^a	US CT scan ^c Scintigraphy ^c	Biopsy
Cholelithiasis	Symptoms Palpation	Diagnosis outside RERF Medication Surgical history		US GB CT scan ^c	ERCP ^c
Calculus of kidney and ureter	Symptoms Palpation	Diagnosis outside RERF Medication Surgical history	Serum calcium ^b	US IVP CT scan ^c	Urinalysis Urine-cytology ^a
Myoma uteri	Gynecological exam Symptoms	Diagnosis outside RERF Surgical history	Hematological exam ^b	US CT scan ^c	PAP smear ^a
Cervical polyp	Gynecological exam				PAP smear ^a
Hyperplasia of prostate	Symptoms Anal exam ^c	Diagnosis outside RERF Medication ^c Surgical history		US CT scan ^c	

Continued

Table 2. Continued

Diagnosis	Physical exam	History	Laboratory exam data	US or radiology	Others
Dementia	Symptoms Neurological exam	Diagnosis outside RERF Medication		CT scan MRI ^c	Depression-scale ^a
Parkinson's disease	Symptoms Neurological exam	Diagnosis outside RERF Medication		CT scan ^c	
Stroke	Neurological exam Symptoms	Diagnosis outside RERF Surgical history Medication ^b		CT Scan MRI ^b	
Cataract	Ophthalmoscopic exam Slit lamp ^c	Diagnosis outside RERF Medication Surgical history			
Thyroid disease	Palpation of thyroid gland Symptoms Neurological exam ^b	Medication Surgical history Diagnosis outside RERF ^b	T ₃ , T ₄ , TSH Thyroid test Microsome test T-cholesterol ^b	Thyroid US Neck X-ray	Thyroid Biopsy Scintigraphy

Note: CAG = coronary angiography; CT = computed tomography; ECG = electrocardiography; ERCP = endoscopic retrograde cholangiopancreatography; GB = gallbladder radiography; IVP = intravenous pyelography; LFT = liver-function test; MRI = magnetic resonance imaging; UCG = ultrasonic cardiography; US = ultrasonography; T₃ = triiodothyronine; T₄ = thyroxine; and TSH = thyroid-stimulating hormone (sources of information for disease diagnosis).

^aFor differential diagnosis.

^bInformation rarely used by itself for making a diagnosis.

^cNot routinely done but useful information for positive diagnosis if the data are available.

the special cardiovascular study² in that only those who did not succumb to the CVD events and were able to participate in the AHS examinations thereafter could be included as cases. Those who died of CVD were not included in this study, since ascertainment of such cases required information from death certificates, which are not available directly from the AHS examinations. Recurrent infectious diseases, such as pneumonia and urinary-tract infection, and diseases whose diagnoses depend primarily on laboratory tests and X rays, such as anemia and generalized arteriosclerosis, were excluded. Although the prevalence of diabetes mellitus is high and is of general clinical interest, the false-positive rate associated with using the ICD codes for case ascertainment was suspected to be high; thus, it was also excluded from this report.

Subjects

Of the 23,418 AHS subjects, the following were excluded from these analyses: 5000 who were not in the city (NIC) at the time of the bombings (ATB), 1021 who were exposed to the bomb in utero, and 2436 added to the AHS from the LSS extended sample in 1977 (cycle 10). In addition, 2847 persons were excluded for whom Dosimetry System 1986 (DS86) estimates were not available and 1821 who had no AHS examinations through cycle 15 (the rationale for including cycle 15 is discussed under "Organization of the data for analysis"). Since information

from at least two examinations is necessary to conduct follow-up analyses, the study population was further limited to participants who attended at least two examinations as of cycle 15. This restriction further reduced the size of the cohort by 2473 people (1821 nonparticipants and 652 participants who attended only one examination). The remaining cohort of 9641 AHS participants was the focus of this study.

The distributions of the AHS subjects of this study (excluding NIC, in utero, those added to the AHS from the LSS extended sample, and those without DS86 estimates) are given in Table 3a by participation status and DS86 dose categories for each examination cycle. The participation rate among those for whom examination attendance was considered physically possible (ie, residents within the cities) varied between 71% and 86%. Cross-sectional analyses of participation rate and dose categories at each examination cycle did not reveal any relationships.

Table 3b lists the number of participants in each AHS examination cycle by age ATB or, equivalently, by cohort status. Females contributed 64% of the data. People under 20 yr old ATB contributed one-third of the data at the beginning of the AHS, and this proportion increased to about one-half by cycle 14 as the proportion of those over 40 yr old ATB decreased from 29% to only 9%. More than 50% of the cohort of 9641 participants had attended 11 or more examinations.

The sample used in the analyses was smaller than 9641 and varied by disease, since prevalent cases, that is, subjects who were diagnosed with the disease on their initial examination visit, were eliminated from the analyses.

Radiation dose estimates

The DS86 radiation dose estimates were used, with the maximum dose truncated at 6 Gy. This dosimetry system accounts for the detailed shielding histories of survivors to adjust for the effects of shielding from terrain or structures, enabling computation of total shielded kerma, or simply kerma, at the survivors' locations. It also provides individual estimates of the mean absorbed dose to various organs, called the total organ dose. Total shielded kerma and total organ dose consist of the sum of gamma and neutron rays. Assuming a relative biological effectiveness (RBE) of 1 for the neutron contribution, the most appropriate total organ dose for the disease was used, whereas total shielded kerma was used for others. The results are expected to be relatively insensitive to the value assumed for the RBE. No adjustments were made for the possible effects of random dosimetry errors, which are estimated to be 35% or more^{3,4}; adjustment for these errors was shown to increase the excess risk in cancer mortality by about 5%–15%.⁴

The distribution of subjects by DS86 kerma categories is given in Table 4. Although the AHS population is a subset of the LSS cohort, by design it contains proportionally more persons exposed proximally to the bomb: the proportion with estimated DS86 kerma over 1 Gy is 16% in the AHS and 7% in the LSS. Among the 9641 AHS participants in the current study, the mean DS86 kerma \pm standard deviation is 0.49 Gy \pm 0.86, and for those exposed to more than 0.001 Gy it is 0.83 Gy \pm 0.98. In the LSS, the overall mean and the mean for those exposed to more than 0.01 Gy are 0.16 Gy and 0.29 Gy, respectively.⁵

Table 3a. Distribution of the Adult Health Study (AHS) subjects^a by examination participation status, AHS cycles 1–14

AHS cycle	Status	DS86 dose categories (Gy)						Total	
		0		0.001–0.99		>1			
1	Dead	413	(8%)	454	(8%)	207	(9%)	1074	(8%)
	Moved	322	(6%)	372	(7%)	161	(7%)	855	(7%)
	Refused	1145	(23%)	1010	(18%)	493	(22%)	2648	(21%)
	Attended	3107	(62%)	3875	(68%)	1354	(61%)	8336	(65%)
	Total	4987		5711		2215		12,913	
2	Dead	83	(2%)	89	(2%)	31	(2%)	203	(2%)
	Moved	416	(9%)	436	(8%)	181	(9%)	1033	(9%)
	Refused	649	(14%)	704	(13%)	186	(9%)	1539	(13%)
	Attended	3426	(75%)	4028	(77%)	1610	(80%)	9064	(77%)
	Total	4574		5257		2008		11,839	
3	Dead	70	(2%)	116	(2%)	41	(2%)	227	(2%)
	Moved	494	(11%)	505	(10%)	212	(11%)	1211	(10%)
	Refused	561	(12%)	664	(13%)	226	(11%)	1451	(12%)
	Attended	3366	(75%)	3883	(75%)	1498	(76%)	8747	(75%)
	Total	4491		5168		1977		11,636	
4	Dead	59	(1%)	127	(3%)	40	(2%)	226	(2%)
	Moved	498	(11%)	501	(10%)	221	(11%)	1220	(11%)
	Refused	523	(12%)	622	(12%)	210	(11%)	1355	(12%)
	Attended	3341	(76%)	3802	(75%)	1465	(76%)	8608	(75%)
	Total	4421		5052		1936		11,409	
5	Dead	95	(2%)	132	(3%)	60	(3%)	287	(3%)
	Moved	516	(12%)	502	(10%)	215	(11%)	1233	(11%)
	Refused	575	(13%)	671	(14%)	245	(13%)	1491	(13%)
	Attended	3176	(73%)	3620	(74%)	1376	(73%)	8172	(73%)
	Total	4362		4925		1896		11,183	
6	Dead	105	(2%)	124	(3%)	51	(3%)	280	(3%)
	Moved	530	(12%)	507	(11%)	211	(11%)	1248	(11%)
	Refused	696	(16%)	784	(16%)	307	(17%)	1787	(16%)
	Attended	2936	(69%)	3378	(70%)	1267	(69%)	7581	(70%)
	Total	4267		4793		1836		10,896	
7	Dead	92	(2%)	132	(3%)	56	(3%)	280	(3%)
	Moved	538	(13%)	513	(11%)	220	(12%)	1271	(12%)
	Refused	712	(17%)	853	(18%)	312	(17%)	1877	(18%)
	Attended	2820	(68%)	3171	(68%)	1197	(67%)	7188	(68%)
	Total	4162		4669		1785		10,616	
8	Dead	101	(2%)	157	(3%)	35	(2%)	293	(3%)
	Moved	523	(13%)	505	(11%)	212	(12%)	1240	(12%)
	Refused	780	(19%)	892	(20%)	358	(21%)	2030	(20%)
	Attended	2666	(66%)	2983	(66%)	1124	(65%)	6773	(66%)
	Total	4070		4537		1729		10,336	
9	Dead	118	(3%)	131	(3%)	72	(4%)	321	(3%)
	Moved	514	(13%)	488	(11%)	207	(12%)	1209	(12%)
	Refused	827	(21%)	953	(22%)	345	(20%)	2125	(21%)
	Attended	2510	(63%)	2808	(64%)	1070	(63%)	6388	(64%)
	Total	3969		4380		1694		10,043	

Table 3a. Continued

AHS cycle	Status	DS86 dose categories (Gy)						Total
		0		0.001-0.99		>1		
10	Dead	130	(3%)	143	(3%)	54	(3%)	327 (3%)
	Moved	509	(13%)	498	(12%)	212	(13%)	1219 (13%)
	Refused	845	(22%)	1019	(24%)	383	(24%)	2247 (23%)
	Attended	2367	(61%)	2589	(61%)	973	(60%)	5929 (61%)
	Total	3851		4249		1622		9722
11	Dead	120	(3%)	131	(3%)	56	(4%)	307 (3%)
	Moved	512	(14%)	492	(12%)	211	(13%)	1215 (13%)
	Refused	831	(22%)	1044	(25%)	387	(25%)	2262 (24%)
	Attended	2258	(61%)	2439	(59%)	914	(58%)	5611 (60%)
	Total	3721		4106		1568		9395
12	Dead	107	(3%)	154	(4%)	59	(4%)	320 (4%)
	Moved	517	(14%)	476	(12%)	214	(14%)	1207 (13%)
	Refused	715	(20%)	872	(22%)	310	(21%)	1897 (21%)
	Attended	2262	(63%)	2473	(62%)	929	(61%)	5664 (62%)
	Total	3601		3975		1512		9088
13	Dead	133	(4%)	152	(4%)	48	(3%)	333 (4%)
	Moved	502	(14%)	464	(12%)	203	(14%)	1169 (13%)
	Refused	678	(19%)	869	(23%)	332	(23%)	1879 (21%)
	Attended	2181	(62%)	2336	(61%)	870	(60%)	5387 (61%)
	Total	3494		3821		1453		8768
14	Dead	114	(3%)	174	(5%)	63	(4%)	351 (4%)
	Moved	480	(14%)	451	(12%)	191	(14%)	1122 (13%)
	Refused	684	(20%)	816	(22%)	298	(21%)	1798 (21%)
	Attended	2083	(62%)	2228	(61%)	853	(61%)	5164 (61%)
	Total	3361		3669		1405		8435

Note: DS86 = Dosimetry System 1986.

^aExcludes those not in city, in utero, subjects without DS86 estimates, and those supplemented from the Life Span Study cohort.

Organization of the data for analysis

Follow-up began during a participant's first AHS examination and continued through the earliest of (a) disease diagnosis, (b) the last examination attended, or (c) the end of cycle 14 (30 June 1986). The time of onset was estimated as the midpoint of the interval between the date of the examination when the disease was first reported and the date of the preceding attended examination. This method underestimates incidences in cycle 14, and this was somewhat remedied by extending the follow-up to the end of cycle 15 (31 June 1988). The algorithm used for the accumulation of person-years (PY) and for the determination of disease status and onset time is illustrated in Figure 1. Although use of the midpoint might distort temporal trends in some diseases, its effect on the detection of radiation effects and relative-risk estimates should be small provided that the participation pattern is independent of exposure status. An investigation presented in the Appendix showed this to be the case; thus little bias is expected from the use of the midpoint.

Table 3b. Distribution of the 9641 Adult Health Study (AHS) participants by age at the time of the bombings (ATB)

Age ATB (yr)	AHS exam cycle													
	1		2		3		4		5		6		7	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
<10	323	452	319	421	317	450	309	435	291	406	263	385	260	356
10-19	675	1006	786	1207	769	1181	781	1191	754	1166	708	1106	711	1068
20-29	263	1089	335	1201	329	1191	328	1197	324	1175	292	1128	283	1090
30-39	457	1046	546	1073	534	1064	549	1059	510	1029	481	982	471	930
40-49	585	894	655	1016	633	982	590	975	542	922	463	854	424	781
>50	312	429	322	440	283	421	260	373	205	319	165	271	118	230
Total	2615	4916	2963	5358	2865	5289	2817	5230	2626	5017	2372	4726	2267	4455

Age ATB (yr)	AHS exam cycle											
	8		9		10		11		12		13	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
<10	261	334	250	352	252	345	247	341	251	360	248	357
10-19	682	1074	655	1039	643	991	624	975	659	982	642	1009
20-29	290	1072	266	1043	256	1006	245	993	247	1021	238	986
30-39	412	873	404	838	355	779	340	740	333	736	307	700
40-49	381	693	318	613	256	513	203	437	181	432	134	353
>50	99	169	64	115	43	80	29	50	22	37	12	24
Total	2125	4215	1957	4000	1805	3714	1688	3536	1693	3568	1581	3429

Note: M = male; F = female.

Table 4. Distribution of the 9641 Adult Health Study (AHS) subjects by Dosimetry System 1986 (DS86) categories, total kerma (mean \pm SD: 0.49 Gy \pm 0.86)

		DS86 dose categories (Gy)							
Total		0.0	0.001-0.49	0.5-0.99	1.0-1.49	1.5-1.99	2.0-2.49	2.5-2.99	≥ 3.0
Hiroshima									
No. of males	2575	1003	792	322	160	111	56	53	78
No. of females	4728	1738	1734	594	244	147	102	68	101
Mean dose	0.54	0.00	0.22	0.71	1.22	1.74	2.22	2.72	4.30
Mean age ATB	30.1	29.9	31.0	30.4	30.8	29.1	29.1	25.6	26.8
Nagasaki									
No. of males	883	510	154	74	65	25	16	12	27
No. of females	1455	685	311	193	124	62	29	20	31
Mean dose	0.46	0.00	0.22	0.74	1.22	1.74	2.23	2.71	4.70
Mean age ATB	23.9	23.7	25.0	25.0	24.1	24.0	21.1	22.0	19.2
Total	9641	3936	2991	1183	593	345	203	153	237

Note: ATB = at the time of the bombings.

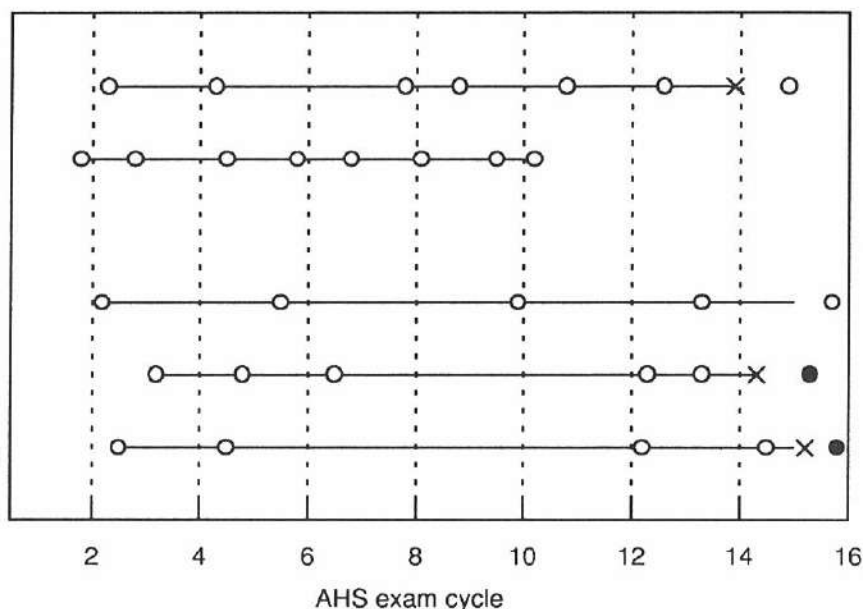


Figure 1. Schematic diagram for estimating the disease onset time in a sample follow-up of Adult Health Study (AHS) subjects. Open circles indicate AHS examinations during which disease was not diagnosed; filled circles indicate AHS examinations during which disease was diagnosed; "Xs" indicate the estimated disease onset time using the midpoint; and the lengths of the lines indicate the duration of the follow-up.

Statistical methods

We applied the Poisson regression methods for longitudinal analysis of incidence data based on a stratified background model using internal comparisons. An extensive description of this methodology is given in LSS Report 10,⁵ so that only a brief explanation follows. Let i index the strata defined by a combination of city (Hiroshima, Nagasaki), sex (male, female), age ATB (0–9, 10–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, ≥ 60), and attained age categories (10–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, ≥ 60) and j index the dose categories in gray (0, 0.001–0.49, 0.5–0.99, 1.0–1.49, 1.5–1.99, 2.0–2.49, 2.5–2.99, ≥ 3.0). The method approximates the true hazard (incidence) function by a piecewise constant-hazards model. The likelihood for this method is equivalent to the likelihood based on treating the number of disease cases in each stratum ij as independent Poisson variates with mean $PY_{ij}\lambda_{ij}$, where PY_{ij} is the PY at risk, and λ_{ij} is the disease incidence rate, or hazard, in stratum ij . To incorporate dose into the risk function, let $\lambda_{ij} = \lambda_{i0}RR_{ij}$, where λ_{i0} is the incidence rate in stratum i in the absence of radiation exposure (background rate) and RR_{ij} is the relative risk due to radiation exposure at a level associated with stratum ij . We assumed an additive relative-risk model with linear dose-response relationship

$$RR_{ij} = 1 + \beta d_{ij} \quad (1)$$

where d_{ij} is the j th dose category in stratum i and β is the excess risk per gray averaged over all strata so that

$$\lambda_{ij} = \lambda_{i0} (1 + \beta d_{ij}) .$$

The mean dose in each d_{ij} category was used in the analyses.

The following summary measures are reported for each disease: (a) the estimated relative risk at 1 Gy ($RR_{1\text{ Gy}}$), (b) the average excess risk per 10^4 PYGy, and (c) the attributable risk for those with at least 0.001 Gy of exposure. For diseases found to have a significant dose-response relationship, we routinely determined whether the shape of the dose-response function, Equation (1), was modified by z_k = city, sex, age ATB, or period. That is, we tested $H_0: \alpha_k = 0$ in

$$RR_{ij} = 1 + \beta e^{\alpha_k(z_k)} d_{ij} . \quad (2)$$

In tests of age ATB effects, z_k was defined as the cell-specific mean age ATB. For city and sex effects, z_k was a binary indicator variable: 0 = Hiroshima, 1 = Nagasaki, and 0 = male, 1 = female. The period consisted of three 10-yr intervals, July 1958–June 1968, July 1968–June 1978, and July 1978–June 1986; it was treated as both categorical and a continuous variable. The modifying effects of these covariates were also investigated in some diseases for which significant overall dose-response relationships were not apparent. For this, a stratified model that also included period as one of the strata-defining variables was employed. Likelihood-ratio tests were used to assess the significance of these effects. The 95% confidence intervals were computed using the likelihood-ratio method. Since RR in Equation (1) is assumed to be positive, β is required to be greater than $-1/\bar{d}_{\max}$, the maximum mean dose among all strata. For diseases in which this condition could not be met for the estimate of the lower confidence bound for β , this value was assigned as the minimum feasible lower bound.

Results

For each of the 19 diseases investigated, Table 5 shows the number of affected individuals and the crude and adjusted background incidence rates in males and females using data from the unexposed AHS subjects. Using the age categories given above, adjusted rates were obtained by direct standardization with the Japanese population in 1985,⁶ with the age structure truncated at 15 yr as the minimum. After adjustment for differences due to city, sex, and age, incidence rates increased with time for most diseases. Exceptions include hypertensive heart disease, for which a decline was observed, and essential hypertension, aneurysm, myocardial infarction, and Parkinson's disease, for which no apparent change over time was indicated. In addition to displaying inherent temporal variation in disease occurrences, the time trends also reflect factors such as improved case ascertainment methods and shifts in research emphasis, as well as changes in medical care and patient awareness.

The standardized incidence rates were compared with other published Japanese estimates for diseases for which reliable sources were available. Using prevalence and length-of-care information collected from persons undergoing medical treatment in 1986⁷ for estimating incidences, higher rates were found in

Table 5. Number of disease cases and observed background incidence

	No. of cases		Incidence per 10 ⁴ person-year ^a					Time trend
			Crude rates		Standardized rates ^b			
	Male	Female	Total	Male	Female	Male	Female	
Hypertension	1529	2824	337.5	362.0	324.5	299.2	268.5	0
Hypertensive heart disease	520	1177	96.8	95.5	97.5	67.1	68.4	-
Ischemic heart disease	439	601	52.6	71.0	42.4	46.7	27.2	+
Myocardial infarction	45	32	4.2	8.9	1.6	5.5	0.9	0
Occlusion, stenosis	139	94	12.4	21.9	7.1	13.0	4.3	+
Aortic aneurysm	42	75	4.8	6.8	3.8	4.1	2.4	0
Stroke	167	113	14.7	25.5	8.7	15.5	5.4	+
Thyroid disease	127	676	39.8	19.5	51.9	15.8	49.6	+
Cataract	645	1652	130.0	107.7	143.2	72.4	106.3	+
Gastric ulcer	373	341	38.7	62.5	26.1	50.7	19.8	+
Duodenal ulcer	174	123	15.8	27.6	9.4	28.8	8.2	+
Chronic liver disease and cirrhosis	511	516	53.6	79.1	40.2	68.5	32.6	+
Cholelithiasis	158	475	35.2	29.2	38.6	19.9	26.2	+
Calculus of kidney and ureter	101	105	9.8	13.7	7.7	10.5	6.2	+
Myoma uteri	-	707	52.6	-	52.6	-	45.2	+
Cervical polyp	-	253	19.0	-	19.0	-	16.0	+
Hyperplasia of prostate	217	-	34.5	34.5	-	21.0	-	+
Dementia	26	58	3.9	2.5	4.7	1.4	2.8	+
Parkinson's disease	15	35	1.9	2.5	1.6	1.5	0.9	0

Note: Based on 9641 Adult Health Study (AHS) participants, adjusted for city, sex, and attained age difference. Time trend: + increasing, 0 constant, and - decreasing.

^aBased on 3936 unexposed AHS subjects.

^bDirectly standardized to the Japanese population in 1985.

the AHS for hypertension, liver disease and cirrhosis, cholelithiasis, calculus of the kidney and ureter, and hyperplasia of the prostate. The main reason for these differences is the ascertainment of subclinical cases in the AHS. Thyroid disease incidence is expected to be higher than in the general population because of the historical interest in the AHS in thyroid abnormalities. Our rates for gastric and duodenal ulcers are lower than those of mass-screened data,⁸ due to the older age structure of our cohort. According to the special cardiovascular disease study,² incidence rates for the various endpoints of the coronary heart diseases in the AHS were lower than the estimates available from a rural community in north-east Japan, which result may be attributed to the well-known regional differences.⁹ The corresponding rates in the current study, except for hypertension, are even lower, because case ascertainment is limited to survivors of the disease who are able to attend the AHS examinations. The rate for dementia is also low,¹⁰ since examination attendance is reduced for persons severely affected. In fact, incidence estimates from the AHS for highly debilitating diseases are expected to be lower than for the general population. The incidence rate of Parkinson's disease was comparable to published figures for the general public.¹¹ No reliable estimates were available for comparison for hypertensive heart disease, aortic aneurysm, cataract, myoma uteri, or cervical polyp.

The relationships between radiation exposure and the incidence of these disorders were examined by stratifying the background incidences and assuming an additive relative-risk model with a linear dose-response relationship. Significant positive associations ($p < 0.05$) with radiation exposure were detected for thyroid disease, chronic liver disease and cirrhosis, and myoma uteri. In addition to linear dose response, nonlinearity was also investigated but was not detected in any of the diseases.

No statistically significant evidence of radiation effects were detected in the AHS participants between 1958 and 1986 for the following diseases: hypertension, hypertensive heart disease, ischemic heart disease, myocardial infarction, occlusion and stenosis of the precerebral and cerebral arteries, aortic aneurysm, stroke, cataract, gastric ulcer, duodenal ulcer, viral hepatitis, calculus of the kidney and ureter, cervical polyp, hyperplasia of the prostate, dementia, and Parkinson's disease.

Table 6 displays the significance levels of the dose-response relationship, the estimated relative risk at 1 Gy, the estimated average excess risk (or number of affected individuals) per 10^4 PYGy, and the estimated attributable risk. The estimated number of excess disease cases per 10^4 PYGy in the 3 disorders exhibiting significant positive dose responses were 8 for chronic liver disease and cirrhosis, 12 for thyroid disease, and 24 for myoma uteri. The attributable risk for those with at least 0.001 Gy of exposure were 8%, 16%, and 20% for the respective diseases. Figure 2 displays the observed and estimated relative risks for the three diseases found with significant dose-response relationships. Observed relative risk is defined as the average of the ratios of the stratum-specific observed incidences in the positive dose categories to zero dose over all strata using person-years as weights. The effects of sex, city, age ATB, and period as modifiers of the dose-response functions for these diseases are shown in Table 7 and will be discussed below. The test results and point estimates for the period effect were based on the categorized period. Consistent results were obtained

Table 6. Summary measures of dose response in 19 noncancer diseases, Hiroshima and Nagasaki, both sexes, incidence between 1958 and 1986

Disease	p	No. of cases	Estimated RR at 1 Gy ^a	Average excess risk $\times 10^4$ pY Gy ^b	Attributable risk (%)
Hypertension	.31	4353	1.02	6.30	1.5
Hypertensive heart disease	.78	1697	0.99	-0.84	-0.7
Ischemic heart disease	.37	1040	1.04	1.95	2.6
Myocardial infarction ^c	.32	77	1.15	0.53	10.8
Occlusion, stenosis	.51	233	0.95	-0.65	-4.3
Aortic aneurysm	.80	117	0.97	-0.18	-2.1
Stroke	.65	280	0.97	-0.47	-2.6
Thyroid disease	.0000	803	1.30	11.96	16.40
Cataract	.14	2297	1.05	5.79	3.0
Gastric ulcer	.70	714	1.02	0.92	1.4
Duodenal ulcer	.16	297	0.89	-2.06	-7.7
Chronic liver disease and cirrhosis	.0065	1027	1.14	7.92	8.1
Cholelithiasis	.89	633	1.00	-0.19	-0.5
Calculus of kidney and ureter	.30	206	1.08	0.91	6.3
Myoma uteri ^e	.0000	707	1.46	24.42	20.3
Cervical polyp ^g	.63	253	1.06	1.16	3.0
Hyperplasia of prostate ^f	.89	217	1.01	0.12	0.0
Dementia	.52	84	1.11	0.42	7.1
Parkinson's disease	.10	50	1.44	0.88	22.7

Note: The values within parentheses are the 95% confidence intervals; RR = relative risk.

^aTotal kerma was used except for the following: thyroid dose for thyroid disease; eye dose for cataract; stomach dose for gastric and duodenal ulcers; liver dose for chronic liver disease and cirrhosis; and uterus dose for myoma uteri and cervical polyp.

^bTotal person-years (PY) = 1.90×10^5 , males = 6.36×10^4 PY, females = 1.26×10^5 PY. (These are approximate figures; the actual values depend on the disease.)

^cIncidence between 1964 and 1986.

^dMinimum feasible value: ^efemales only, ^fmales only.

when period was treated as a continuous variable. It should be noted that the reported risk estimates are specific to the AHS cohort. Variation is expected in other populations for which the age and sex structure differ from the current cohort.

Thyroid disease

A significant positive dose response was detected in the incidence of thyroid disease ($RR_{1\text{ Gy}} = 1.30$, $p < .0001$, 95% CI: 1.16–1.47), an endpoint defined by the presence of at least one of the following disorders: nontoxic nodular goiter, diffuse goiter, thyrotoxicosis, chronic lymphocytic thyroiditis, and hypothyroidism. The estimated excess risk per 10^4 PYGy was 12, and the proportion of cases among those with over 0.001 Gy of exposure attributed to radiation was 16%. Females were three times as likely to develop the disease as males.

Not sex, city, nor period (equivalently, time since exposure) was a significant modifier of the relative risk. As was suggested in Report 6 for thyroid diseases in general,¹ the effect of age at exposure was significant ($p = .02$), with increased risk primarily in those exposed at an early age, such as, $RR_{1\text{ Gy}} = 1.24$ for age ATB = 20 yr, and $RR_{1\text{ Gy}} = 1.03$ for age ATB = 50 yr. In fact, separate analyses for those aged 20 yr or less ATB and those over 20 yr ATB revealed dose effects only in the younger group ($RR_{1\text{ Gy}} = 1.38$, $p < .00001$, 95% CI: 1.21–1.60), with no evidence of a dose response in the older group ($RR_{1\text{ Gy}} = 1.10$, $p = .10$, 95% CI: 0.98–1.26). (See Figure 3.)

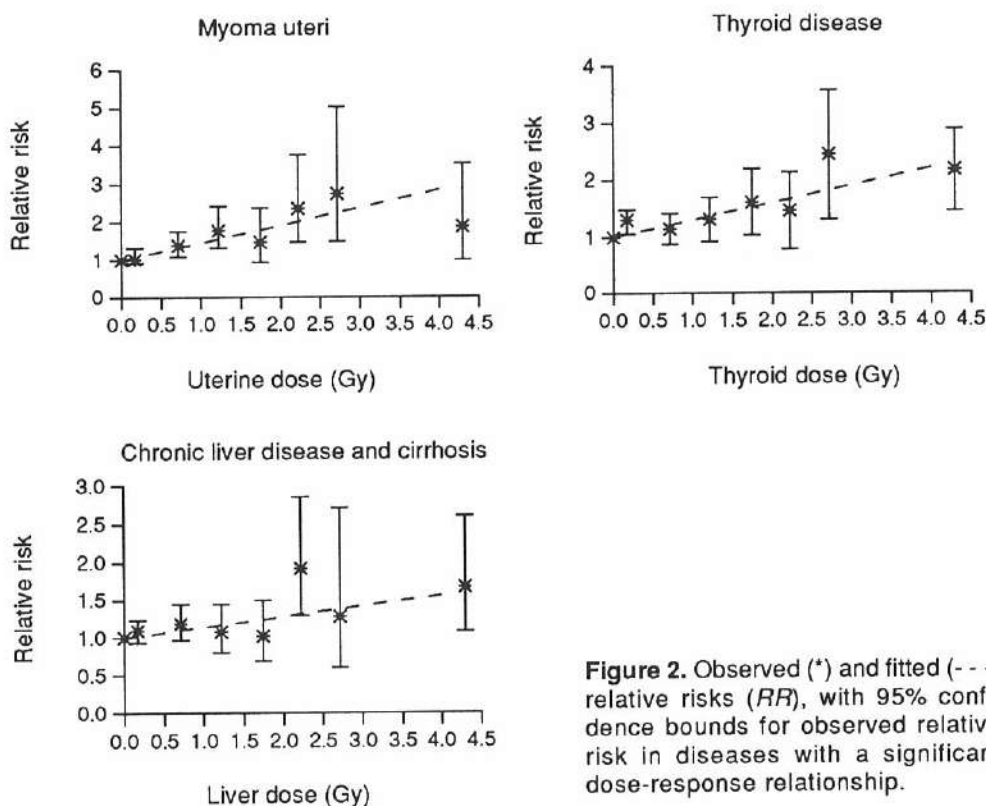


Figure 2. Observed (*) and fitted (---) relative risks (RR), with 95% confidence bounds for observed relative risk in diseases with a significant dose-response relationship.

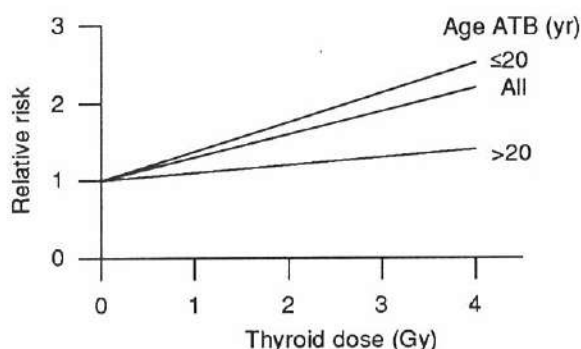


Figure 3. Estimated relative risk of thyroid disease for subjects age 20 yr or less at the time of the bombings (ATB), over 20 yr ATB, and all subjects combined.

Because of possible confounding with radiation effects in thyroid cancer incidence,¹² additional analyses were performed by excluding AHS subjects found through the Hiroshima and Nagasaki tumor and tissue registries to have thyroid cancer. Among the 803 persons with nonmalignant thyroid conditions, 33 were identified as also having thyroid cancer. Further analyses excluding those with cancer showed a similar trend in dose response ($RR_{1\text{ Gy}} = 1.29$, $p < .0001$, 95% CI: 1.15–1.46), with

age at exposure as the only significant effect modifier. Similar results were also obtained for the follow-up period between cycles 9 and 14 when subjects with adenomas could be excluded ($RR_{1\text{ Gy}} = 1.28$, $p < .003$).

Chronic liver disease and cirrhosis

The estimated relative risk at 1 Gy is 1.14 ($p = .006$, 95% CI: 1.04–1.27). The estimated number of excess disease cases per 10^4 PYGy is 8, and the attributable risk is about 8%. Sex, city, age ATB, and time-since-exposure effects on the relative risk were not statistically significant. Males were twice as likely to be diagnosed with the disease as females.

Myoma uteri

The estimated relative risk at 1 Gy is 1.46 ($p < .001$, 95% CI: 1.27–1.70). The number of excess disease cases is estimated as 24, and 20% of cases with over .001 Gy exposure were attributed to radiation. The large number of excess cases reflects not only increased risk due to radiation exposure but also the high background rate of the disease, which is estimated to be about 50 per 10^4 PY.

Sex, city, and age ATB were not significant modifiers of the dose-response function. However, relative risks for myoma uteri displayed a decreasing trend with time since exposure ($p = .02$, Table 7). Further analyses incorporating age at exposure as an additional effect modifier revealed a more-complex phenomenon in which the risk depended on time, age ATB, and their interaction. The risk in the younger cohort was observed to decrease with time, whereas the trend was reversed in the older cohort.

Cataract

In contrast to previous reports of increased prevalence of axial opacities among heavily exposed survivors soon after exposure,^{13,14} the current results do not indicate radiation effects on cataract incidence in the AHS subjects during 1958–86 ($RR_{1\text{ Gy}} = 1.05$, $p = .14$, 95% CI: 0.99–1.12). This may indicate the

Table 7. Effect modifiers in the three noncancer diseases exhibiting a significant dose-response relationship by effect modifiers

Disease	Modifier															
	None		Sex		City		Age ATB (yr)				Period ^a					
	RR at 1 Gy		Males	Females	p	Hiroshima	Nagasaki	p	20	35	50	p	1958-68	1968-78	1978-86	p
Thyroid disease	1.30		1.34	1.15	.28	1.34	1.25	.60	1.24	1.08	1.03	.02	1.30	1.31	1.29	.92
Chronic liver disease and cirrhosis	1.14		1.14	1.14	1.00	1.14	1.17	.79	1.15	1.09	1.05	.16	1.04	1.15	1.22	.46
Myoma uteri	1.46		-	-	-	1.41	1.62	.38	1.48	1.57	1.67	.58	1.81	1.63	1.08	.02

Note: ATB = at the time of the bombings; RR = relative risk.

^aBased upon the stratified model using city, sex, age ATB, attained age, and period.

Table 8. Estimated relative risk (RR) at 1 Gy for cataract, stroke, and myocardial infarction by effect modifiers

Disease	Modifier																
	None			Sex		City		Age ATB (yr)					Period ^a				
	RR at 1 Gy		p	Male	Female	p	Hiroshima	Nagasaki	p	20	35	50	p	1958-68	1968-78	1978-86	p
Cataract	1.06	.06	1.13	1.04	.09	1.05	1.11	.15	1.11	1.06	1.03	.11	1.20	1.05	1.00	.01	
Stroke	0.98	.79	0.92	1.00	.62	0.96	1.00	.90	0.97	0.94	0.87	.36	0.83	0.96	0.99	.40	
Myocardial infarction	1.14	.36	1.13	1.16	1.00	1.13	1.30	.63	1.40	1.14	1.05	.35	1.00	1.27	1.20	.35	

Note: ATB = at the time of the bombings; RR = relative risk.

^aBased upon the stratified model using city, sex, age ATB, attained age, and period.

attenuation or disappearance of the effects over the 13 yr since the bombings.

Table 8 shows that sex, city, and age ATB are not significant modifiers of dose response, indicating that relative risks in the subgroups do not deviate from unity. However, the effect of time since exposure was significant ($p = .01$). The highest excess risk occurred in the first decade of the AHS ($RR_{1\text{ Gy}} = 1.20$) and diminished with time. When joint effects of age at exposure and time since exposure were considered, excess risk was demonstrated only during 1958–68 among those exposed when young, such as age ATB ≤ 20 yr ($p < .001$, results not shown). No evidence of radiation effects were demonstrated at later periods for this group, nor were there indications of excess risk among older cohorts at any time. These results could indicate lingering radiation effects but only in those exposed when young. However, the development of new cases long after exposure does not seem likely, according to the results from an earlier study showing that the prevalence of posterior subcapsular changes remained constant over a period of more than 10 yr.¹³ The latent period for lens opacities due to treatment with X or gamma radiation appears to average between 2 to 3 yr.^{15–17} Thus, we suspected that the current results might be due to the inclusion of individuals who became afflicted with radiation-induced cataract before the AHS began in 1958. Such individuals could have remained undetected at their initial AHS examination (but diagnosed at subsequent visits), due to variabilities in the diagnostic technique of the examining physicians or the relative insensitivity of the ophthalmoscopes routinely used for detecting mild lens opacities.

To examine this hypothesis, we conducted chart reviews for individuals with cataract who were 20 yr old or under ATB and were diagnosed during 1958–68; there were 11 such individuals in Hiroshima and 6 in Nagasaki. Only 2 were unexposed, 1 in each city. Upon review of the medical records, 10 exposed individuals with cataracts had been diagnosed before 1958, and 7 after 1958 (5 exposed, 2 unexposed). Reanalysis of the data excluding the 10 subjects did not show any significant overall radiation effects ($RR_{1\text{ Gy}} = 1.04$, $p = .22$), nor any effects in the three follow-up periods ($RR_{1\text{ Gy}} = 1.12$, 1.05, 1.00, respectively, for 1958–68, 1968–78, 1978–86, $p = .14$). Thus, the results of chart review are consistent with our hypothesis; no radiation effects on cataract incidence are evident in the AHS subjects after 1958.

Cardiovascular diseases

Various cardiovascular disease diagnoses were examined in this report, but none showed a relationship with radiation exposure. Further analyses to test for dose response were conducted for stroke and myocardial infarction (MI) by examining the relationship in the subgroups defined by the effect modifiers. This was of interest in light of the special study on cardiovascular diseases that showed a positive relationship with dose for MI, albeit only in Hiroshima females.² Our results shown in Table 8, however, revealed no statistically significant dose-response relationship in any of the subgroups defined by the effect modifiers, except for the suggestion of a possible increase in the risk for MI in those exposed at an early age.

Discussion

This is the first AHS report that examines the effects of ionizing radiation on the incidence of certain nonmalignant diseases using statistical methods that explicitly deal with the longitudinal nature of the AHS data. This report covers diseases incident during 1958–86 among AHS participants who attended at least two examinations. Nineteen disorders were examined, and increased risks associated with radiation exposure were detected in thyroid disease, chronic hepatitis and liver cirrhosis, and myoma uteri.

Thyroid disease

The thyroid gland is regarded as sensitive to ionizing radiation. Previous studies of thyroid diseases conducted in the AHS population revealed a positive association between radiation dose and various forms of thyroid disorder, including cancer and nontoxic nodular goiter.^{12,18–21} In the present study, a significant positive dose-response relationship was also detected in the incidence of nonspecific thyroid disease, broadly defined as the presence of one or more of the following: nontoxic nodular goiter, diffuse goiter, thyrotoxicosis, thyroiditis, or hypothyroidism. The attributable risk estimate of 16% for exposed persons is one of the highest among the noncancer diseases examined here. Excess risk was observed for those exposed to the A-bomb at an early age but not among the older persons. A similar trend was also noted for thyroid cancer incidence in the LSS.¹² Further analyses excluding AHS subjects diagnosed with thyroid cancer to remove the effects of confounding showed consistent positive dose responses. Thus, we demonstrate that the thyroid gland, particularly in the young, is sensitive to the effects of ionizing radiation not only in terms of developing malignancies but also in terms of developing nonmalignant disorders. It is noteworthy that excess risk for thyroid disease appears to have remained invariant over decades of follow-up, attesting to the need for continued monitoring of thyroid abnormalities in the AHS subjects.

Due to high overlap in the diagnoses of thyroid diseases using information collected from the general examination procedures of the AHS, it is not possible to determine definitively whether exposure to ionizing radiation increases the risk for particular types of thyroid disorder. Among subjects incident for at least one of the five thyroid diseases considered, 35% had two or more thyroid diagnoses, with 8% having three or more. The high degree of overlap signifies both the nonspecificity of the diagnostic procedures used in the AHS examinations and the multifaceted nature of the disease. In either case, for functional disorders such as hypothyroidism, this multiplicity prevents the identification of the actual pathological changes induced by radiation exposure, leading to deficient thyroid activity, since the presence of other thyroid abnormalities (eg, chronic thyroiditis) as well as treatments for thyrotoxicosis, thyroid adenoma, and thyroid cancer can also lead to the same dysfunction. Thus, the relationship between ionizing radiation and the risks for particular types of nonmalignant thyroid diseases must be examined through studies designed specifically for such purposes.

Chronic liver disease and cirrhosis

Small, but significant, radiation effects were observed for the first time in the AHS cohort for chronic liver disease and cirrhosis. No differences were demonstrated in the relative risk by gender, city, or age ATB. In addition, relative risk appears to have remained constant throughout the observation period.

Whether the liver is a radiosensitive organ has been under debate.^{22,23} Previous pathologic studies on liver diseases conducted at ABCC-RERF have reported radiation effects only in liver cirrhosis.^{24,25} Evidence from past LSS and pathology reports on primary hepatoma have been equivocal.^{5,26,27} However, the most-recent LSS report showed a dose response in liver-cancer incidence.¹² The latest study of noncancer mortality in the LSS indicated that mortality from liver cirrhosis increased in the higher-radiation-dose group,²⁸ which is consistent with our finding on incidence. Animal experiments have also shown hepatic damage to be inducible by radiation exposure.²⁹ Thus, recent evidence suggests a direct effect as a possible explanation for the current result.

Viral infection and excessive alcohol intake are known to be the two major causes of chronic hepatitis and cirrhosis in Japan.³⁰ An examination of these factors may provide information helpful in elucidating the role of radiation in liver-disease etiology. Studies of hepatitis-B (HB) antigen and antibody titer in the AHS population indicated the positive rate of the antigen to be significantly increased among heavily exposed survivors, suggesting reduced immunity as a possible cause of viral infection.^{31,32} Surveillance of the hepatitis-C virus (HCV) antibody, which recently became available, will be beneficial for this purpose. A report on the nutritional status of the AHS participants, including alcohol consumption, should provide clues regarding the interactive role of alcohol intake on the association between radiation exposure and incidence of chronic hepatitis and cirrhosis.

Myoma uteri

The first report on the association between radiation exposure and myoma uteri (MU) appeared in the prevalence study of AHS Report 6.¹ The present analysis, based on disease incidence over an extended follow-up period, has confirmed this relationship. The effects of city and age at exposure on the dose response were not statistically significant. However, an examination of the effect of time since exposure showed that radiation effects on the incidence of MU have decreased in recent years (1978–86). This trend prevailed in the younger cohort; however, an opposite increasing trend was observed among those exposed when older, such as age ATB over 35.

Myoma uteri is a hormone-dependent disease with peak incidence in the peri-menopausal period, around age 40–50.³³ Women irradiated at age 35 and above would have been in their late 50s or more in the second and third decades of the AHS program, and many would have passed the peak incidence period for this disease. Although ages at incidence in the younger cohort are in agreement with expectation, the late onset ages in the older cohort observed during 1978–86 are biologically suspect. We postulated initially that affected persons in the older cohort were asymptomatic at the time of true incidence, and that they were ascertained later adventitiously through other diseases of the female reproduc-

tive organs that develop later. This can raise the apparent ages of onset for MU, and an increasing risk over time may be observed as a result of confounding with possible radiation effects in the other disorder. To examine this hypothesis, we reviewed the medical records of 48 women with MU who were ≥ 20 yr old ATB and who were diagnosed after 1977. This resulted in the backward adjustment of the disease incidence time for 8 cases; only 2 cases were found incidentally through other uterine abnormalities. Reanalyses did not alter the trend in the older cohort, and the phenomenon remains unexplained.

Since gynecological examinations of AHS participants are voluntary, one cannot overlook the possibility of dose-related bias, since exposed females may have a greater inclination to undergo such examinations. The only data now available to assess this possibility exist as binary responses, that is, did an individual have the procedure or not. Statistical analyses (not presented) did not detect a relationship with dose. However, bias cannot be ruled out as yet since the frequency of gynecological examinations may be related to radiation level. The chance of detecting MU or other uterine abnormalities should be greater with more-frequent examinations. It is estimated that as many as 40% of the women diagnosed with MU in the AHS are ascertained through gynecological examinations, and another 40% through surgical diagnosis from outside hospitals. Thus, further investigations are needed to rule out dose-related bias. A current study applying ultrasonography to all female AHS participants to screen for nodular growth and enlarged uterus should enable validation of the dose-response relationship without the possible bias mentioned above.

The relationships between ionizing radiation and various types of uterine cancer have been studied in the A-bomb survivors, and so far only a weak association was observed in cervical cancer mortality, with none found in uterine cancer.^{5,26,34} Although a pathology report on the LSS cohort showed no radiation effects on various benign tumors of the alimentary tract,³⁵ a positive association had been shown in benign parathyroid adenoma,³⁶ as well as the suggestion of such a relationship in skin lipoma.¹ Thus, the dose-response relationship observed in MU could be real.

Finally, we examined the accuracy of MU case ascertainment through the use of ICD codes. Confirmation of case status was based on a comparison of individuals identified in the AHS against information in the Hiroshima tissue registry and on a review of medical charts of 49 randomly selected affected subjects. About 90% of cases thus ascertained were estimated to have been correctly diagnosed.

Cataract

The present study based on 28 yr of follow-up of the AHS subjects appears to indicate that radiation effects on cataract incidence disappeared during 1958–86. This conclusion is based on analyses of cataract incidence data without regard to causes for lens opacification, which limits the scope of inference. A more-proper analysis should have excluded all preexisting cases, as well as cataracts whose causes could be traced to factors other than exposure to the atomic bomb. Such an endeavor would entail an extensive chart review of thousands of possible cases, which was beyond the scope of this study.

The current results call attention to the following points that are important for making inference and for planning future eye studies: (a) cataract occurs in varying degrees of lens opacity so that the detection of mild conditions requires the use of more-sensitive slit-lamp biomicroscopes; and (b) cataract consists of subtypes, including senile, radiation, traumatic, congenital, and those related to complications from diseases such as diabetes mellitus.

Since the severity of lens opacity varies among individuals, the detection of mild conditions depends on the expertise of the examining physician and the diagnostic instrument used. Although severe lens opacities are detectable with an ophthalmoscope, the detection of slight opacities requires a slit-lamp biomicroscope, which has been used only in special eye studies. One undesirable consequence, besides underascertainment, was exemplified by our initial finding of a dose response in the first decade of the AHS, which response was shown to be due to the inclusion of cataract cases incident before the start of the AHS follow-up. Although we attempted to remove the "known" prevalent cases before our analyses, not all preexisting cases could be identified and excluded because slit-lamp biomicroscopes were not used systematically in the routine AHS examinations. Incomplete ascertainment of affected persons with mild conditions could also lead to bias if radiation exposure actually increased the risk for slight lens opacities. Thus, regular use of slit-lamp biomicroscopes should be emphasized.

Since the lens opacities considered were not limited to those typically attributed to radiation exposure, what inference can be made regarding radiation exposure and cataract subtypes? It is known that the prevalence of senile cataract rises rapidly with age in the general population, especially after age 50.³⁷ In more than 95% of subjects with cataract, the ages at incidence were over 50 yr. Thus, congenital causes may be ruled out, and traumatic causes are likely to be rare. The number of radiation-induced cases, if present, would likely be small since their prevalence among heavily exposed A-bomb survivors of similar age in 1963-64 was only 7%.¹³ Those cases due to complications of diabetes mellitus, glaucoma, or drug toxicosis (conditions that are not uncommon among the aged) may be considered rare in Japan since their occurrence is associated with the advanced disease stage, primarily from lack of medical treatment. Thus, the predominant form of cataract in this study is expected to be the senile subtype, that is, lens opacification due to aging. The lack of a dose response and, possibly, the lack of radiation effects on aging assessed in terms of lens opacification, may, therefore, suggest that the risk of senile cataract does not increase with radiation exposure. This proposition, of course, must be validated by a more-detailed investigation involving specific ascertainment of persons with senile cataract using slit-lamp biomicroscopes. Such a study would also be relevant to questions such as whether radiation exposure induces premature onset of senile cataract, modifies types of senile cataract, or affects disease progression.

Cardiovascular diseases

A previous study of cardiovascular disease showed the incidence of myocardial infarction (MI) to be increased with radiation dose in Hiroshima females during 1958-78, whereas the relationship was not evident in Hiroshima males, nor in Nagasaki males and females.^{2,38} Overall analyses combining the sexes from both

cities in the same report² showed only a weak relationship for coronary heart disease (CHD) and none for MI or angina pectoris. However, the most recent report on the LSS²⁸ showed an excess risk of noncancer deaths at doses above 2 Gy, mostly due to an increase in noncancer mortality after 1965 among younger survivors, that is, age ATB <40. A similar association with dose was shown for circulatory disease as a specific cause of death, particularly heart disease. Such a trend has also been suggested for MI in the ongoing cardiovascular disease study of the AHS in the extended follow-up period of 1958–86 (report in preparation, personal communication).

Although the actual endpoints differ, findings from the above studies may be pointing to the same general phenomenon of a dose-associated increase in CHD events. The relationship may have become apparent only recently for the heavily exposed young survivors, who might be more sensitive to the effects of radiation and more susceptible to CHD. The present analysis failed to detect any effects of radiation on the incidence of MI, stroke, CHD, or aortic aneurysm. However, although not statistically significant, the risk for MI is observed to be greater for young survivors and greater in the latter part of the study period, which are in accordance with the trends seen in the above studies. Since only 77 individuals affected with MI could be identified among the AHS participants using the current ascertainment scheme, small sample size may possibly explain the statistically nonsignificant result.

There are various reasons for the small sample size for MI in this report, in contrast to over 200 available in the updated CVD incidence study (report in preparation, personal communication), in which case ascertainment was based on stringent criteria using clinical findings, as well as electrocardiogram (ECG) results and death-certificate and autopsy information. Cases in the present study, however, were ascertained solely through information from biennial clinical examinations of AHS participants who survived acute MIs. Thus only individuals with nonfatal, less-severe forms of MI are represented in this study, resulting in the limited sample size. Since the youngest A-bomb survivors are now entering the age when coronary events become more likely, continued follow-up of the AHS subjects is desirable to establish whether the suggested association between the nonfatal form of MI and radiation exposure is real.

In conclusion, elevated risks were demonstrated as late effects of exposure to ionizing radiation for nonspecific thyroid abnormalities, myoma uteri, and chronic liver disease and cirrhosis. Several assumptions have been made in conducting the analyses; some of these assumptions have been validated, but further investigations are needed to clarify issues related to potential bias in the risk estimates. The results provided herein should stimulate additional in-depth studies to attain a better understanding of the role of ionizing radiation in the development of nonmalignant diseases.

References

1. Sawada H, Kodama K, Shimizu Y, Kato H: Adult Health Study Report 6. Results of six examination cycles, 1968–80, Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 3-86
2. Kodama K, Shimizu Y, Sawada H, Kato H: Incidence of stroke and coronary heart disease in the Adult Health Study sample, 1958–78. RERF TR 22-84

3. Sposto R, Stram DO, Awa A: An investigation of random errors in the DS86 dosimetry using data on chromosome aberrations and severe epilation. *Radiat Res* 128:157-69, 1991 (RERF TR 7-90)
4. Pierce DA, Stram DO, Vaeth M: Allowing for random errors in radiation exposure estimates for the atomic bomb survivor data. RERF TR 2-89
5. Preston DL, Kato H, Kopecky K, Fujita S: Life Span Study Report 10, Part 1. Cancer mortality among A-bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-82. RERF TR 1-86
6. Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health and Welfare. *Kosei no shihyo*, Vol 38. Tokyo, 1991, p 71 (in Japanese)
7. Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health and Welfare. *Showa 61 kokumin seikatsu kiso chiyosa* (Vol 1). Tokyo, Ministry of Health and Welfare, 1988, p 176-83 (in Japanese)
8. Hisamichi S: Epidemiological aspects of digestive ulcers. *Naika* 44:848, 1979 (in Japanese)
9. Shimamoto T, Komachi Y, Inada H, Doi M, Iso H, Sato S, Kitamura A, Iida M, Konishi M, Nakanishi N, Terao A, Naito Y, Kojima S: Trends for coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan. *Circulation* 79:503-15, 1989
10. Hasegawa K: Aspects of community health care of the elderly in Japan. *Int J Ment Health* 8:36-49, 1974
11. Japan Ministry of Health and Welfare: Epidemiological surveillance of Parkinson's disease in Yonago City. Report of research group of degenerative neurological diseases, funded by Ministry of Health and Welfare, Tokyo, Ministry of Health and Welfare, 1982, p 273 (in Japanese)
12. Thompson D, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochiai S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, Izumi S, Preston D: Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-87. *Radiat Res* (in press) (RERF TR 5-92)
13. Miller RJ, Fujino T, Nefzger MD: Eye findings in atomic bomb survivors, 1963-64, Hiroshima-Nagasaki. ABCC TR 9-68
14. Choshi K, Takaku I, Mishima H, Takase T, Neriishi S, Finch S, Otake M: Ophthalmologic changes related to radiation exposure and age in the Adult Health Study sample, Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 8-82
15. Hump HB: Cancer of eyelid treated by radiation, with consideration of irradiation cataract. *Am J Roentgenol* 57:160-80, 1947
16. Cogan DG, Dreisler KK: Minimal amount of x-ray exposure causing lens opacities in the human eye. *Arch Ophthalmol* 50:30-4, 1953
17. Merriam GR Jr, Focht EF: A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. *Am J Roentgenol* 77:759-85, 1957
18. Hollingsworth DR, Hamilton HB, Tamagaki H, Beebe GW: Thyroid disease; a study in Hiroshima, Japan. *Medicine* 42:47-71, 1963 (ABCC TR 4-62)
19. Socolow EL, Neriishi S, Niitani R, Hashizume A: Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation; summary findings in Hiroshima and Nagasaki. *N Engl J Med* 268:406-10, 1963 (ABCC TR 10-62)

20. Parker LN, Belsky JL, Yamamoto T: Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiation; a continuing survey of a fixed population, Hiroshima and Nagasaki 1958-71. *Ann Intern Med* 80:600-4, 1974 (ABCC TR 5-73)
21. Morimoto I, Yoshimoto Y, Sato K, Hamilton HB, Kawamoto S, Izumi M, Nagataki S: Serum TSH, thyroglobulin, and thyroid disorders in atomic bomb survivors exposed in youth: A study 30 years after exposure. *J Nucl Med* 28:1115-22, 1987 (REF TR 20-85)
22. Kaplan HS, Bagshaw MA: Radiation hepatitis: Possible prevention by combined isotopic and external radiation therapy. *Radiology* 91:1214-20, 1968
23. Hutchinson GB: Carcinogenic effects of medical irradiations. In *Origins of Human Cancer*. Ed by Hiatt HH et al. Cold Spring Harbor Laboratory, 1977, pp 501-9
24. Gregory PB, Amamoto K, Archer PG, Richert RR, Omori Y, Bizzozero O Jr, Hamilton HB, Johnson KG: Hepatic dysfunction in Hiroshima and Nagasaki; prevalence, clinical and pathological features. *Radiat Res* 63:578-83, 1975 (ABCC TR 13-68)
25. Schreiber WM, Kato H, Robertson JD: Cirrhosis of the liver, Hiroshima-Nagasaki, 1 October 1961-31 December 1967. REF TR 17-69
26. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ: Life Span Study Report 11, Part 2. Cancer mortality in the years 1950-85 based on the recently revised doses (DS86). *Radiat Res* 121:120-41, 1990 (REF TR 5-88)
27. Asano M, Kato H, Yoshimoto K, Seyama S, Itakura H, Hamada T, Iijima S: Primary liver carcinoma and liver cirrhosis in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1961-75, with special reference to HBs antigen. *J Natl Cancer Inst* 69:1221-7, 1982 (REF TR 9-81)
28. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ, Hoel DG: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985; Part 3. Noncancer mortality based on the revised doses (DS86). *Radiat Res* 121:120-41, 1992 (REF TR 2-91)
29. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: *Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects*. 1982 Report to the General Assembly, with annexes. New York, United Nations, p 585
30. Ichida F, Kawamura T: Statistics of liver cirrhosis in Japan. *Nippon Rinsho* 496:551-8, 1983
31. Belsky JL, King RA, Ishimaru T, Hamilton HB, Nakahara Y, Kawamoto S, Yamakido M: Hepatitis associated antigen in atomic bomb survivors and nonexposed control subjects. *Arch Environ Health* 25:420-5, 1972. (ABCC TR 30-71)
32. Kato H, Mayumi M, Nishioka K, Hamilton HB: The relationship of Hbs antigen and antibody to atomic bomb radiation in the Adult Health Study sample, 1975-77. *Am J Epidemiol* 117:610-20, 1983 (REF TR 13-80)
33. Novak ER, Jones GS: Myoma of the uterus. In *Novak's Textbook of Gynecology*. Williams & Wilkins, Baltimore, Md, 1961, pp 355-74
34. Kato H, Brown DG, Schull WJ: Life Span Study Report 9, Part 2. Mortality from causes other than cancer among atomic bomb survivors, 1950-78. *Radiat Res* 91:243-64, 1982 (REF TR 5-81)
35. Yamamoto T, Kato H, Smith GS: Benign tumors of the digestive tract among A-bomb survivors, Hiroshima, 1961-70. *Gann* 66:623-30, 1975 (ABCC TR 13-73)

36. Fujiwara S, Ezaki H, Spoto R, Akiba S, Neriishi K, Kodama K, Yoshimitsu K, Hosoda Y, Shimaoka K: Hyperparathyroidism among atomic bomb survivors in Hiroshima, 1986-88. RERF TR 8-90
37. Kogure F: Epidemiology In *Illustrated Handbook of Clinical Ophthalmology—Aging and Eye*. Tokyo, Medical View, 1984, pp 74-81
38. Robertson TL, Shimizu Y, Kato H, Kodama K, Furonaka H, Fukunaga Y, Lin CH, Danzig MD, Pastore JO, Kawamoto S: Incidence of stroke and coronary heart disease in atomic bomb survivors living in Hiroshima and Nagasaki, 1958-74. RERF TR 12-79
39. Breslow NE, Day NE: *Statistical Methods in Cancer Research. Vol. II. The Design and Analysis of Cohort Studies*. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 1987

Appendix. Assumptions for Incidence Study and Validation

The validity and interpretation of the results depend on the degree to which certain necessary conditions underlying incident studies are satisfied.³⁹ For the current study, these conditions are as follows:

(1) the disease is a single nonrenewable event, that is, only one transition occurs from a healthy to diseased state with no reversion to pre disease state;

(2) the beginning and the end of follow-up, particularly disease onset times, are well defined;

(3) the participation rate in AHS examinations is independent of health status, radiation exposure level, and city; and

(4) the diagnostic criteria of the examining physicians or the self-reporting pattern of the subjects (case-ascertainment mechanism) are independent of radiation dose, health status, and city.

To satisfy the first condition, we limited consideration to diseases whose occurrence following onset are thereafter always detectable. If ascertainment is based on the interval history of the patient, the illness must be sufficiently symptomatic to be memorable. Diseases that may be medically controlled but could recur, such as stroke and gastric ulcer, were retained in the study, using their first occurrences in the data base to estimate the incident time.

The entry and exit times are defined under "Organization of the data for analysis." Because the true disease onset time is unknown, it was estimated as the midpoint of the interval between the examination date when the disease was first recorded and the date of the preceding disease-free examination. An alternative to this approach is the use of the examination date when the diagnosis was first made. The two approaches differ little for detecting a dose-response relationship if the participation patterns of the exposed and unexposed subjects are similar and independent of dose level. Failure of the subjects to attend every AHS examination increases the uncertainty in the onset-time estimate in both methods. Either approach is justifiable, depending on the disease. We regarded assignment of the onset time before discovery during the AHS visit as more reasonable, which led to our use of the midpoint.

We examined the validity of the assumption that the participation pattern is not affected by radiation dose using 10,293 persons who attended at least one AHS examination. A positive association between participation rate and dose may inflate the risk estimates. The number of examinations attended after the first, $x_i - 1$, out of the total number possible until death excluding the first examination, $m_i - 1$, was regressed against dose, city, sex, and age ATB using a logit model:

$$\ln[p_i/(1 - p_i)] = \alpha_0 + \alpha_1(\text{city}_i) + \alpha_2(\text{sex}_i) + \alpha_3(\text{dose}_i) \\ + \alpha_4(\text{age ATB}_i) + \alpha_5(\text{age ATB}_i)^2 + \dots,$$

where $p_i = (x_i - 1)/(m_i - 1)$, $i = 1, \dots, 10,293$. Radiation dose did not affect the participation rate, but the city, sex, and age-ATB effects were significant. Participation rates for the Nagasaki subjects were lower than for the Hiroshima subjects, which may be due to the higher emigration rate for the Nagasaki subjects. As could be expected, females were more likely than males to partici-

pate. There was a tendency for the participation rate to rise with age ATB up to 15 yr and then to fall as patient ages reached the late 60s. Age ATB in this case may be considered as a surrogate for attained age.

The fourth condition, that the case-ascertainment mechanism be independent of dose, health status, and city, is more difficult to satisfy or to validate. The examining physicians and patient-contacting personnel are presumably blind to the subjects' dose levels. Changes in disease detection rates, variations in case-ascertainment probabilities due to shifts in research interests, and the introduction of occasional special studies should not cause serious problems in the detection of dose effects, as long as persons are affected uniformly regardless of exposure status. However, such changes will distort secular trends.

Bias in the risk estimates can also result if the participation rate is related to the subjects' health status. For example, increased attendance at AHS examinations by those who suffer more illnesses could inflate risk estimates, if, in fact, health problems do rise with radiation dose. One way to verify the assumption that the participation rate in the AHS is independent of health status is to devise an illness index based on some key diseases and to relate it to attendance frequencies. Characterization of the health status does not seem straightforward, and such an examination has not been conducted in this report.

業績報告書シリーズ
Technical Report Series

成人健康調査第7報
原爆被爆者における癌以外の疾患の発生率
1958-86年(第1-14診察周期)

Adult Health Study Report 7.
Noncancer Disease Incidence in the Atomic-bomb
Survivors, 1958-86 (Examination Cycles 1-14)

F Lennie Wong 山田美智子 佐々木英夫 児玉和紀 秋葉澄伯 嶋岡勝太郎
細田 裕

放影研業績報告書シリーズ RERF Technical Report Series

業績報告書は、放射線影響研究所で行われたオリジナルな研究を報告するためのものである。このシリーズに含まれる報告書は、研究所内外の専門家による検討を受けたものであり、その一部または全文は学術雑誌への投稿原稿としても用いられる。本報告書を引用したり参考文献として言及しても差し支えないが、本報告書自体は当研究所の内部出版物である。報告書は放影研出版・資料センター、〒732 広島市南区比治山公園5-2で入手できる。

放射線影響研究所（元 ABCC）は、昭和50年4月1日に公益法人として発足した。その経費は日米両国政府の平等分担とし、日本は厚生省の補助金、米国はエネルギー省との契約に基づく米国学士院の補助金とをもって充てる。

正 誤 表

業績報告書 TR 1-92 (成人健康調査第7報)

(Adult Health Study Report 7. Noncancer Disease Incidence in the Atomic-bomb Survivors, 1958-86)

(正) 慢性肝疾患

(誤) 慢性肝炎

下記の通りに訂正します (訂正箇所は太字部分)。

1 頁	「要約」第2段落、1行目	子宮筋腫、 慢性肝疾患 および肝硬変、...
21 頁	「考察」下から2行目	...、その中で甲状腺疾患、 慢性肝疾患 および肝硬変、...
23 頁	第2段落、1行目	...アルコールの過剰摂取が 慢性肝疾患 と肝硬変...
23 頁	第2段落、下から3行目	...放射線被曝と 慢性肝疾患 およ

業績報告書シリーズ

成人健康調査第7報

原爆被爆者における癌以外の疾患の発生率, 1958-86年
(第1-14診察周期)[§]

Adult Health Study Report 7.
Noncancer Disease Incidence in the Atomic-bomb
Survivors, 1958-86 (Examination Cycles 1-14)

F Lennie Wong^a 山田美智子^b 佐々木英夫^b 児玉和紀^b 秋葉澄伯^{c,d}
嶋岡勝太郎^b 細田 裕^e

要 約

1958年から1986年までに収集された成人健康調査(AHS)コホートの長期データを用いて、悪性腫瘍を除く19の疾患の発生率と電離放射線被曝との関係を初めて調査した。疾患の診断は、2年に1度のAHS検診で行われる一般臨床検査、理学的検査、問診に基づいて行った。検診結果は3桁の国際疾病分類(ICD)コードによりコード化され、AHS受診者データベースに入っているが、これが症例確認の基礎となっている。ただし、正確な疾患の発生時期に関する情報は入手できないため、疾患が初めて報告されたAHS受診の日付と疾患発生前に受診した最終検診日との中間時点を、推定疾患発生日として用いた。被曝線量はDS86線量体系から得た最も適切な臓器線量を用いた。層別された非被曝群の発生率に基づく線形相対リスクモデルを用いて、線量効果を解析した。

子宮筋腫、慢性肝炎および肝硬変、また甲状腺癌を除く甲状腺所見が一つ以上あることという大まかな定義に基づく甲状腺疾患に、統計的に有意な過剰リスクを認めた。子宮筋腫についての所見は、良性腫瘍が放射線被曝により発生する可能性を示す新たな証拠となるものである。肝臓の放射線感受性を示す今回の結果は、重度被曝群において肝硬変による死亡が増加するという最近の寿命調査(LSS)の報告を裏付けるものである。甲状腺の非悪性疾患に

[§]本業績報告書は研究計画書RP2-75に基づく。本報告の英語版は別に発行した。承認 1992年1月29日。印刷 1994年3月。

放影研 ^a統計部 ^b臨床研究部 ^c疫学部 ^d現在鹿児島大学医学部 ^e放影研臨床研究部顧問および放射線影響協会放射線疫学センター

被爆時年齢の影響が認められ、被爆時年齢が20歳以下でリスクは上昇し、20歳以上ではリスクの上昇は認められなかった。このように、癌発生率に関する最新のLSS報告書にあるように、甲状腺悪性腫瘍の発生という点だけでなく、非悪性疾患の発生から見ても、若年者の甲状腺は放射線感受性が他に比べて高いことをAHSのデータも示している。我々の所見は、甲状腺悪性腫瘍に認められた線量効果とは独立して認められるものである。

心臓血管系の疾患については、いずれにも有意な線量反応関係は認められなかった。しかし、近年、若年被爆者では心筋梗塞の発生が増加しており、特に最近2、3年ではこの傾向はほかの調査でも認められる。AHSにおいて心筋梗塞と確認された症例は77例に限られ、この中には致死症例は含まれていない。今回有意な結果が得られなかったのは症例数の不足のためかもしれない。

また、今回の調査は、1958年から1986年にAHS受診者の白内障の新たな発生が放射線量に伴って増加していないことを示唆している。

今回得た結果は、癌以外の疾患における急性電離放射線被曝影響を探求する上でのAHSの有用性と重要性を強調するものである。本報告書により、さらに詳しく調査する価値のある疾患に関心が向けられ、今後の調査への弾みとなることを期待する。

緒 言

成人健康調査(AHS)の目的は広島・長崎原爆被爆者における放射線被曝線量、疾患発生、および生理的、生化学的要因の変化の関係を調べることである。AHSプログラムについては1968年から1980年までの期間を対象としたAHS第6報で説明した。その報告書では、それ以前の報告書と同様に、期間中に蓄積されたデータを定期的に解析し、得られた所見を報告した。¹ 第7報である本報は異なった方法がとられ、このプログラムが開始された1958年(第1周期)から1986年中ごろ(第14周期)までに収集された全追跡データを解析した。このデータは解析時において入手可能な最新かつ完全なデータであった。本報は発生した19種の非悪性疾患における電離放射線被曝の後影響に焦点を置く。これ以後の報告書では、連続的に測定された生理学的データ、臨床検査データおよび癌発生について報告する。

本報の革新的な点はAHSデータの長期性に対応する方法を導入したことである。疾患発生率の解析および、計測データ用の成長曲線モデルもこういった方法の一部である。これはデータの長期的側面を顧みず、有病率と平均測定値の周期別比較に重点を置いていた以前の解析とは異なるものである。有病率の比較は低死亡率の疾患の場合、ほとんど偏りをもたらさないが、色々な理由による対象者の減少が時を経て有病率に偏りをもたらすかもしれない

ので、疾患と放射線量の関係の解釈には制約がある。発生率の比較では生存率の影響が除去されるので、以前受けた照射に関連した疾患発生率の最も明瞭な証拠を提供する。全く問題がないわけではないが、現在の所見は、疾患発生率のより確実な測定に基づいているので、電離放射線照射のAHS対象者の罹患率に対する影響をより直接的に評価できるはずだ。癌以外のある種の疾患の原因における原爆放射線の役割をより深く調査する上で、本報の結果が将来の調査に刺激を与えることが期待される。

材料と方法

臨床手順と疾患の選択について

検診の臨床的手順については第6報¹で説明した。それ以前の調査期間と同じ基本手順が1980年から1986年にも用いられた。検診は確立された方法にしたがって行われ、問診、理学的検査、一般臨床検査からなる。問診から得た情報は、外部の病院の診断、または受けている治療の種類や、患者による症状の報告の裏付けがある場合には、信頼できるとした。適切な臨床検査から得られた結果は、しばしば証拠として補助的に役立った。一般臨床検査は末梢血検査、血清コレステロール値の測定、梅毒血清検査(8周期目から中止)、検尿、検便、胸部X線、および心電図からなる。超音波検査装置は広島では第12周期目(1980年)に、長崎では第13周期目(1982年)に腹部、甲状腺、乳腺に関連した疾患検査のために導入された。臨床診断は、必要なすべての検査を行った上で標準的な診断基準にしたがって診察した医師が行った。更に様々な臨床調査に付随して、特別検査が原爆傷害調査委員会(ABCC)とそれを継承した放射線影響研究所(放影研)で実施された。診断手順は線量と無関係に行われた。また診察医師は対象者の被爆状況を知らされなかった。対象者1人当たり1回の検診に付き最高六つの診断が3桁の国際疾病分類(ICD)コードでコード化され、コンピュータ・データベースに入力されている。これが症例確認の基礎として用いられた。解析のため選択した疾患とそれに対応するICDコードは表1に示す。使用された様々の診断法は表2に示す。この調査では、一般的に診療カルテにさかのぼって症例確認の検討は行わなかった。

ICDコードのみを基礎に確認された症例を使用して有効な調査を行うために、またAHSの一般検診手順を使つて的確な症例確認・発見をするためには、疾患診断のコード化ができる限り正確に行われ疾患発生率が適度に高いことが要求された。白内障、動脈硬化性心臓疾患などある種の疾患は、過去の報告書で放射線量との関連の可能性が示唆されているので、これらの疾患は特別に選択された。^{1,2} 各周期ごとにすべての甲状腺機能検査[例えば、 T_3 、 T_4 、甲状腺刺激ホルモン(TSH)]を受診者に行ったわけではないので、甲状腺機能不全の明確な診断は困難であった。何人かの対象者には疾患本来の進行の過程で複数の甲状腺異常が見られたが、このような場合、甲状腺疾患を一つだけ診断することは不可能であった。

したがって、非中毒性結節性甲状腺腫、び慢性甲状腺腫、甲状腺中毒症、慢性リンパ球性甲状腺炎、甲状腺機能低下症の一つまたは複数の甲状腺疾患を有するという大まかに定義された甲状腺疾患を考察することが必要であった。ICDの第7, 8改訂版では甲状腺の腺腫は分離しないで上記の甲状腺疾患のコードに含まれているので、甲状腺疾患に関するエンドポイントを統一するために、改訂第9版ではICD = 226(腺腫)を明確に含めた。しかし、改訂第9版が実施された追跡期間について腺腫を含まない解析も行った。脳実質外動脈および脳動脈の閉塞と狭窄、脳内出血ならびにクモ膜下出血は、脳卒中として集約的に検討した。心筋梗塞については、1964年以前にはこの疾患に単独に対応するICDコードがなかったので、

表1. 19種の癌以外の疾患とその国際疾病分類(ICD)コード

疾 患	ICD 版		
	7 版	8 版	9 版
高血圧	444, 445	400, 401	401
高血圧性心臓疾患	440-443	402, 404	404
虚血性心臓疾患	420	410-414	410-414
心筋梗塞	—	410	410
閉塞, 狭窄 ^a	332	433, 434	433, 434
大動脈瘤	451, 452	441, 442	441, 442
脳卒中 ^b	330-332	430, 431, 433, 434	430, 431, 433, 434
甲状腺疾患	250-254	240-245	226, 240-245
白内障	385	374	366
胃潰瘍	540	531	531
十二指腸潰瘍	541	532	532
慢性肝疾患および肝硬変	581, 583	571, 573	571
胆石症	584	574	574
腎および尿管結石	602	592	592
子宮筋腫	214	218	218
頸管ポリープ	215	219	219, 622
前立腺肥大	610	600	600
痴 呆	304, 305	290	290
パーキンソン病	350	342	332

^a 脳動脈および脳実質外動脈を含む。^b 脳実質外動脈および脳動脈の閉塞と狭窄、脳内出血、クモ膜下出血を含む。

表 2. 疾患診断の情報源

診 断	理学的検査	病 歴	臨床検査データ	超音波または X線	その他
本態性高血圧	血 圧 聴 診 ^a	投 薬 放影研外の診断 ^b	内分泌検査 ^a 腎機能検査 ^a	胸部X線 ^a UCG ^a ECG ^a	
高血圧性心臓疾患	血 圧 聴 診 ^b 症 状 ^b	投 薬 放影研外の診断 ^b		胸部X線 ECG UCG	
虚血性心臓疾患	症 状	投 薬 放影研外の診断 ^b		ECG マスターの二階段 昇降試験 トレッドミル UCG	CAG ^c タリウムス キャン ^c
心筋梗塞	症 状	放影研外の診断 外科歴 ^b 投 薬 ^b	放影研外からの 酵素データ ^b	ECG UCG	CAG ^c タリウムス キャン ^c
脳動脈閉塞	神経検査 症 状 聴 診 眼底検査 ^b	放影研外の診断 外科歴 ^b 投 薬 ^b		CT スキャン 血管造影 MRI ^c	
大動脈瘤	症 状 ^b	放影研外の診断 外科歴 ^b 投 薬 ^b		胸部X線 腹部X線 腹部超音波 CT スキャン	大動脈造影 ^c
胃潰瘍	症 状 触 診 ^b	放影研外の診断 投 薬 外科歴	検 便 胃 液 ^b	上部胃腸造影検査	内視鏡検査
十二指腸潰瘍	症 状 触 診 ^b	放影研外の診断 投 薬 外科歴	検 便	上部胃腸造影検査	内視鏡検査
慢性肝疾患およ び肝硬変	症 状 触 診	放影研外の診断 投 薬 家族歴 ^b 外科歴 ^b	LFT HBsAg, HBsAb ICG 排出 ^c α-フェトプロテ イン ^a	US CT スキャン ^c 肝シンチ ^c	生 検
胆石症	症 状 触 診	放影研外の診断 投 薬 外科歴		US GB CT スキャン ^c	ERCP ^c
腎および尿管結 石	症 状 触 診	放影研外の診断 投 薬 外科歴	血清カルシウム ^b	US IVP CT スキャン ^c	尿検査 尿細胞検査 ^a
子宮筋腫	婦人科検査 症 状	放影研外の診断 外科歴	血液検査 ^b	US CT スキャン ^c	PAP 塗抹 ^a

つづく

表2. つづき

診 断	理学的検査	病 歴	臨床検査データ	超音波または X線	その他
頸管ポリープ	婦人科検査				PAP塗抹 ^a
前立腺肥大	症 状 直腸診 ^c	放影研外の診断 投 薬 ^c 外科歴		US CTスキャン ^c	
痴 呆	症 状 神経検査	放影研外の診断 投 薬		CTスキャン MRI ^c	うつ度 ^a
パーキンソン病	症 状 神経検査	放影研外の診断 投 薬		CTスキャン ^c	
脳卒中	神経検査 症 状	放影研外の診断 外科歴 投 薬 ^b		CTスキャン MRI ^b	
白内障	検眼鏡検査 細隙灯 ^c	放影研外の診断 投 薬 外科歴			
甲状腺疾患	甲状腺の触診 症 状 神経検査 ^b	投 薬 外科歴 放影研外の診断 ^b	T ₃ , T ₄ , TSH 甲状腺検査 ミクロゾーム検査 T-コレステロール ^b	甲状腺超音波 頸部X線	甲状腺生検 甲状腺シンチ

注: CAG = 冠状血管造影法, CT = コンピュータ断層撮影, ECG = 心電図, ERCP = 内視鏡的胆管造影, GB = 胆嚢X線撮影, IVP = 経静脈尿路造影, LFT = 肝機能検査, MRI = 磁気共鳴映像法, UCG = 超音波心搏記録, US = 超音波検査, T₃ = トリヨードチロニン, T₄ = チロキシン, TSH = 甲状腺刺激ホルモン (疾患を診断するための情報源)。

^a鑑別診断。

^b診断をくだすために単独ではほとんど用いられない情報。

^c通常は行われないが、データが入手可能であれば陽性診断を得るために有益な情報。

それ以降に確認された症例を用いて検討した。この報告書で心臓血管疾患(CVD)と診断された人々は、心臓血管疾患に関する特別な調査²の対象者とは異なることに留意しなければならない。なぜなら、前者ではCVDに罹患しても死亡せず、その後AHS検査を受けた人のみを扱っているからである。CVDで死亡した人を確認するためには死亡診断書からの情報が必要であるが、AHS検診からはそれを直接入手できないため、CVDで死亡した人はこの調査に含まれていない。肺炎、尿路感染症のような再発性感染症および貧血、全身性動脈硬化症のように主として臨床検査とX線に基づいて診断される疾患は除外した。糖尿病の有病率は高く、一般的に臨床的にも興味深いものではあるが、ICDコードを症例確認に用いた場合、偽陽性率が高い疑いがあるので、この報告書から除外した。

対象者

23,418人のAHS対象者のうち、以下の者は解析から除外した。原爆投下時に市内にいなかった(NIC)5,000人、胎内被爆者1,021人、1977年(10周期)に寿命調査拡大集団からAHSに追加された2,436人。加えて、DS86線量推定値がない2,847人と15周期を通してAHSの検診を受けていない1,821人(15周期を含める理由は「解析用データの編成」で述べる)。追跡解析を行うためには少なくとも2回にわたる検査情報が必要であるので、対象者は更に15周期までに少なくとも2回検診を受けた者に限定した。この規制により対象群は更に2,473人減少した(1度も受診していない1,821人と1度しか受診していない652人)。残った9,641人のAHS対象者が今回の調査の対象になった。

本調査のAHS対象者(NIC、胎内被爆者、LSS拡大集団から追加されたAHS対象者、DS86線量推定値のない者を除く)の受診状況別およびDS86線量区分別分布を各検診周期ごとに表3aに示す。受診が物理的に可能であると思われた者(すなわち、市内居住者)の受診率は71%から86%の間であった。各検診周期における受診率と線量区分の関係を横断的に解析したところ、両者にはなんらの関係も見られなかった。

表3bは、被爆時年齢別に、すなわち相当するコホート状況別に、各AHS検診周期における受診者数を示している。女性がデータの64%を占める。被爆時年齢が20歳未満の者はAHS開始時にはデータの3分の1であったが、14周期目までに約2分の1まで増加した。一方被爆時年齢が40歳以上の人の割合は29%から9%まで減少した。9,641人の対象者のうち50%以上の者が11回以上受診している。

最初の検査で疾患があると診断された者は解析から除外したので、解析に使用された対象者は9,641人よりも少なく、その数は疾患別に異なる。

推定放射線量値

最高線量を6Gyで切り捨てたDS86推定放射線量が使用された。この線量システムでは地形や建築物による遮蔽影響を調整するために被爆者の詳細な遮蔽歴が考慮されており、そのため、被爆地点での総遮蔽カーマまたは単純カーマの計算が可能である。また総臓器線量と呼ばれる様々の臓器の個人平均吸収線量推定値も得られる。総遮蔽カーマおよび総臓器線量はガンマ線および中性子線の合計である。中性子の寄与については相対生物学的効果比(RBE)を1と仮定して、疾患に対する最適な総臓器線量を有するものはこれを使用し、その他の場合には総遮蔽カーマを使用した。結果は仮定されたRBEの値とあまり関係ないと思われる。35%以上になると推定される線量偶然誤差の影響については調整を行わなかった。^{3,4} これらの誤差を調整すると、癌による死亡率の過剰リスクを5%–15%増加させたとされている。⁴

表 3a. 成人健康調査の 1-14 周期における受診状況別の成人健康調査対象者*の分布

AHS 周期	状 況	DS86 線量の区分 (Gy)						合 計	
		0		0.001 - 0.99		>1			
1	死 亡	413	(8 %)	454	(8 %)	207	(9 %)	1074	(8 %)
	転 居	322	(6 %)	372	(7 %)	161	(7 %)	855	(7 %)
	拒 否	1145	(23 %)	1010	(18 %)	493	(22 %)	2648	(21 %)
	受 診	3107	(62 %)	3875	(68 %)	1354	(61 %)	8336	(65 %)
	合 計	4987		5711		2215		12,913	
2	死 亡	83	(2 %)	89	(2 %)	31	(2 %)	203	(2 %)
	転 居	416	(9 %)	436	(8 %)	181	(9 %)	1033	(9 %)
	拒 否	649	(14 %)	704	(13 %)	186	(9 %)	1539	(13 %)
	受 診	3426	(75 %)	4028	(77 %)	1610	(80 %)	9064	(77 %)
	合 計	4574		5257		2008		11,839	
3	死 亡	70	(2 %)	116	(2 %)	41	(2 %)	227	(2 %)
	転 居	494	(11 %)	505	(10 %)	212	(11 %)	1211	(10 %)
	拒 否	561	(12 %)	664	(13 %)	226	(11 %)	1451	(12 %)
	受 診	3366	(75 %)	3883	(75 %)	1498	(76 %)	8747	(75 %)
	合 計	4491		5168		1977		11,636	
4	死 亡	59	(1 %)	127	(3 %)	40	(2 %)	226	(2 %)
	転 居	498	(11 %)	501	(10 %)	221	(11 %)	1220	(11 %)
	拒 否	523	(12 %)	622	(12 %)	210	(11 %)	1355	(12 %)
	受 診	3341	(76 %)	3802	(75 %)	1465	(76 %)	8608	(75 %)
	合 計	4421		5052		1936		11,409	
5	死 亡	95	(2 %)	132	(3 %)	60	(3 %)	287	(3 %)
	転 居	516	(12 %)	502	(10 %)	215	(11 %)	1233	(11 %)
	拒 否	575	(13 %)	671	(14 %)	245	(13 %)	1491	(13 %)
	受 診	3176	(73 %)	3620	(74 %)	1376	(73 %)	8172	(73 %)
	合 計	4362		4925		1896		11,183	
6	死 亡	105	(2 %)	124	(3 %)	51	(3 %)	280	(3 %)
	転 居	530	(12 %)	507	(11 %)	211	(11 %)	1248	(11 %)
	拒 否	696	(16 %)	784	(16 %)	307	(17 %)	1787	(16 %)
	受 診	2936	(69 %)	3378	(70 %)	1267	(69 %)	7581	(70 %)
	合 計	4267		4793		1836		10,896	
7	死 亡	92	(2 %)	132	(3 %)	56	(3 %)	280	(3 %)
	転 居	538	(13 %)	513	(11 %)	220	(12 %)	1271	(12 %)
	拒 否	712	(17 %)	853	(18 %)	312	(17 %)	1877	(18 %)
	受 診	2820	(68 %)	3171	(68 %)	1197	(67 %)	7188	(68 %)
	合 計	4162		4669		1785		10,616	
8	死 亡	101	(2 %)	157	(3 %)	35	(2 %)	293	(3 %)
	転 居	523	(13 %)	505	(11 %)	212	(12 %)	1240	(12 %)
	拒 否	780	(19 %)	892	(20 %)	358	(21 %)	2030	(20 %)
	受 診	2666	(66 %)	2983	(66 %)	1124	(65 %)	6773	(66 %)
	合 計	4070		4537		1729		10,336	

つづく

表 3a. つづき

AHS周期	状 況	DS86線量の区分(Gy)						合 計	
		0		0.001 - 0.99		>1			
9	死 亡	118	(3%)	131	(3%)	72	(4%)	321	(3%)
	転 居	514	(13%)	488	(11%)	207	(12%)	1209	(12%)
	拒 否	827	(21%)	953	(22%)	345	(20%)	2125	(21%)
	受 診	2510	(63%)	2808	(64%)	1070	(63%)	6388	(64%)
	合 計	3969		4380		1694		10,043	
10	死 亡	130	(3%)	143	(3%)	54	(3%)	327	(3%)
	転 居	509	(13%)	498	(12%)	212	(13%)	1219	(13%)
	拒 否	845	(22%)	1019	(24%)	383	(24%)	2247	(23%)
	受 診	2367	(61%)	2589	(61%)	973	(60%)	5929	(61%)
	合 計	3851		4249		1622		9722	
11	死 亡	120	(3%)	131	(3%)	56	(4%)	307	(3%)
	転 居	512	(14%)	492	(12%)	211	(13%)	1215	(13%)
	拒 否	831	(22%)	1044	(25%)	387	(25%)	2262	(24%)
	受 診	2258	(61%)	2439	(59%)	914	(58%)	5611	(60%)
	合 計	3721		4106		1568		9395	
12	死 亡	107	(3%)	154	(4%)	59	(4%)	320	(4%)
	転 居	517	(14%)	476	(12%)	214	(14%)	1207	(13%)
	拒 否	715	(20%)	872	(22%)	310	(21%)	1897	(21%)
	受 診	2262	(63%)	2473	(62%)	929	(61%)	5664	(62%)
	合 計	3601		3975		1512		9088	
13	死 亡	133	(4%)	152	(4%)	48	(3%)	333	(4%)
	転 居	502	(14%)	464	(12%)	203	(14%)	1169	(13%)
	拒 否	678	(19%)	869	(23%)	332	(23%)	1879	(21%)
	受 診	2181	(62%)	2336	(61%)	870	(60%)	5387	(61%)
	合 計	3494		3821		1453		8768	
14	死 亡	114	(3%)	174	(5%)	63	(4%)	351	(4%)
	転 居	480	(14%)	451	(12%)	191	(14%)	1122	(13%)
	拒 否	684	(20%)	816	(22%)	298	(21%)	1798	(21%)
	受 診	2083	(62%)	2228	(61%)	853	(61%)	5164	(61%)
	合 計	3361		3669		1405		8435	

注：DS86 = 1986年線量システム。

* 市内にいなかった者、胎内被爆児、DS86推定値がない対象者、寿命調査群から追加された者を除外。

表4. 1986年線量システム(DS86)の区分別成人健康調査対象者9,641人の分布,
総カーマ(平均値±SDは0.49 Gy±0.86)

DS86 線量区分(Gy)										
合 計		0.0	0.001 - 0.49	0.5 - 0.99	1.0 - 1.49	1.5 - 1.99	2.0 - 2.49	2.5 - 2.99	≥3.0	
		広 島								
男性数	2575	1003	792	322	160	111	56	53	78	
女性数	4728	1738	1734	594	244	147	102	68	101	
平均線量	0.54	0.00	0.22	0.71	1.22	1.74	2.22	2.72	4.30	
平均被爆時年齢	30.1	29.9	31.0	30.4	30.8	29.1	29.1	25.6	26.8	
		長 崎								
男性数	883	510	154	74	65	25	16	12	27	
女性数	1455	685	311	193	124	62	29	20	31	
平均線量	0.46	0.00	0.22	0.74	1.22	1.74	2.23	2.71	4.70	
平均被爆時年齢	23.9	23.7	25.0	25.0	24.1	24.0	21.1	22.0	19.2	
合 計	9641	3936	2991	1183	593	345	203	153	237	

DS86 カーマ区分別の対象者の分布は表4に示す。AHS 集団は LSS 集団の副集団ではあるが、LSS 集団に比べ近距離被爆者数の割合が多いように設計されている。1Gy 以上の DS86 カーマ推定値を持つ人の割合は、AHS では 16%，LSS では 7% である。現在の調査における 9,641 人の AHS 対象者のうち、平均 DS86 カーマ \pm 標準偏差値は $0.49 \text{ Gy} \pm 0.86$ であり、 0.001 Gy 以上に被曝した者では $0.83 \text{ Gy} \pm 0.98$ である。LSS では、全平均値と 0.01 Gy 以上に被曝した人の平均値はそれぞれ 0.16 Gy と 0.29 Gy である。⁵

解析用データの編成

追跡は対象者が初めて AHS 検診を受けた時点から始まり、(a)(b)(c)すなわち、(a)疾患診断、(b)最後に受けた検診、もしくは(c)14周期目の終わり(1986年6月30日)のいずれかが最初に起こった時点まで継続した。発病時期は、最初に疾患が報告された検診日とその前の検診日の中間であると推定した。この方法によると、14周期の発生率を過小評価することになるが、15周期の終わりまで(1988年6月30日)追跡を延長することにより是正した。人年(PY)の累積と疾患状況と発病時期の決定のために使用したアルゴリズムは図1に示す。中間点の使用がある種の疾患では時間的傾向を歪める可能性はあるが、受診率が被曝線量と関係がないとすれば、放射線影響の探知とリスク評価に対する影響は小さいはずで

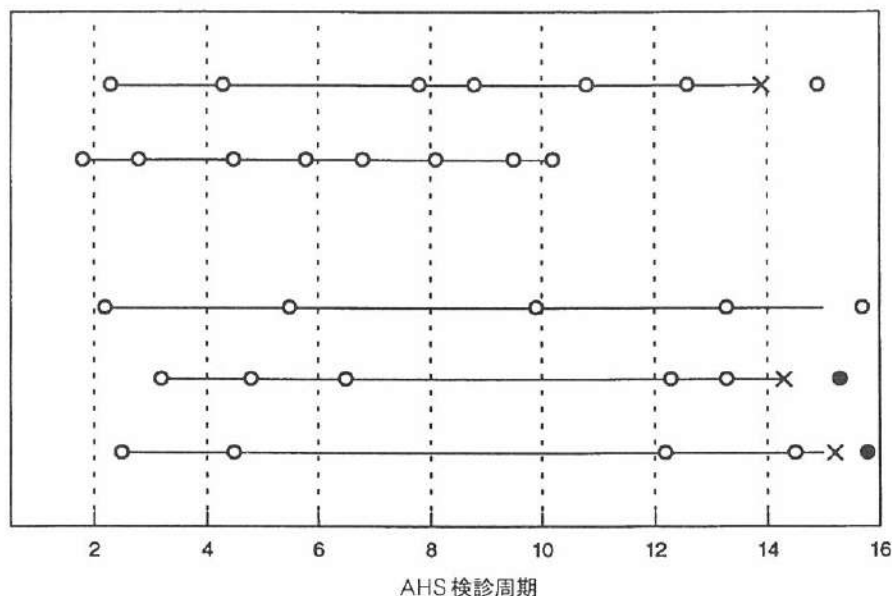


図1. 成人健康調査サンプルの追跡調査における疾患発生時期推定の概略図。白丸は疾患が診断されなかったAHS検診を示し、黒丸は疾患が診断されたAHS検診を示す。"×印"は中間点を使った疾患発生推定時期を示す。線の長さは追跡調査期間を示す。

ある。付録に提示した調査はこのことが事実であることを示している。したがって中間点の使用から予期される偏りはほとんどない。

統計的方法

内部比較を用いて層化されたバックグラウンド・モデルに基づいて発生率データの長期的解析に用いるポワソン回帰法を使った。この方法についてはLSS第10報で詳しく説明しているので⁵ 簡単な説明だけにとどめる。 i は市別(広島, 長崎), 性別(男, 女), 被爆時年齢別(0-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, ≥ 60)および受診時年齢別(10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, ≥ 60)に区分した層を表し, j は単位がグレイの線量(0, 0.001-0.49, 0.5-0.99, 1.0-1.49, 1.5-1.99, 2.0-2.49, 2.5-2.99, ≥ 3.0)を表すとする。この方法は区分的一定ハザードモデルによる実際のハザード(発生率)関数に近い。この方法の尤度は, 各層 ij における症例を, 平均 PY_{ij} λ_{ij} を有する独立したポワソン変量として取り扱うことに基づいた尤度に等しい。この場合 PY_{ij} は観察中の PY であり, λ_{ij} は層 ij における疾患発生率またはハザードである。線量をリスクの関数に組み込むために, $\lambda_{ij} = \lambda_{i0}RR_{ij}$ とする。この場合 λ_{i0} は放射線被曝のない i 層(バックグラウンド率)における発生率であり, RR_{ij} は ij 層における放射線被曝線量による相対リスクである。我々は線形線量反応関係を有する加法相対リスクモデルを想定した。

$$RR_{ij} = 1 + \beta d_{ij} \quad (1)$$

ここでは d_{ij} は i 層中の第 j 線量区分を表し, β は全層を平均した1グレイ当たりの過剰リスクである。したがって

$$\lambda_{ij} = \lambda_{i0}(1 + \beta d_{ij})$$

解析では各区分 d_{ij} における平均線量を使用した。

各疾患ごとに, (a) 1Gy (RR_{1Gy})での推定RR, (b) 10^4 PYGy 当たりの平均過剰リスク, (c) 少なくとも0.001 Gyの被曝線量を受けた人の寄与リスクの測定値の概略を報告した。有意な線量反応関係を有することが判明した疾患については, 線量反応の形を示す等式(1)が z_k = 市, 性, 被爆時年齢または期間により修正されているかどうかを慣例的に調べた。つまり次の式で $H_0: \alpha_k = 0$ を検定した。

$$RR_{ij} = 1 + \beta e^{\alpha_k(z_k)} d_{ij} \quad (2)$$

被爆時年齢の影響検定では, z_k はセル別平均被爆時年齢とした。都市と性の影響に関しては, z_k は2値の指標変数である。0 = 広島, 1 = 長崎, 0 = 男性, 1 = 女性。期間は1958年7月から1968年6月, 1968年7月から1978年6月, 1978年7月から1986年6月という10年間隔

の三期からなり、分類変数および連続変数として扱った。有意な全体的な線量反応関係がはっきりしない幾らかの疾患について、これらの共変数の修飾効果も調べた。このため、層決定の変数の一つとして期間を含む層化モデルを用いた。尤度比検定によりこれらの影響の有意性を評価した。95%信頼区間は尤度比方法を用いて計算した。等式(1)におけるRRは正であると想定されるので、 β は全層中の最高平均線量 $-1/\overline{d_{\max}}$ よりも大きくならなければならない。 β の信頼下方限度を推定するにあたり、この条件を満たすことができない疾患については、この値を実現可能下方限界とした。

結 果

調査した19の疾患のそれぞれについて、表5にAHSの非被爆群のデータを用いた男性と女性における罹患者数と粗発生率および調整バックグラウンド発生率を示した。上記年齢区分を用い、1985年の日本人集団⁶を直接標準にし、年齢構成の最低を15歳として、それ以下を切り捨てて発生率を調整した。市、性、年齢を調整した発生率はほとんどの疾患について時とともに上昇した。例外は、低下が観察された高血圧性心臓病、時間が経過しても表面上変化が認められなかった本態性高血圧、動脈瘤、心筋梗塞、パーキンソン病などである。疾患発生における時の経過に伴う固有の変化に加えて、症例確認法の改良、調査の重要性の変遷、医療、患者の意識の変化が発生率の時代による変化に反映された。

標準化した発生率を、日本で発表され入手可能な信頼できる情報源から得た疾患推定発生率と比較した。1986年に治療を受けた国民から収集した有病率と治療期間の情報を使用し疾患推定値を求めたところ、⁷ AHSでは高血圧、肝疾患、肝硬変、胆石症、腎臓結石および尿結石、前立腺肥大の発生率が高いことが分かった。これらの差の主な理由は、AHSでは不顕性の症例を確認するからである。甲状腺疾患の発生率はAHSでは歴史的に甲状腺異常に関心を有しているので、一般集団よりも高いと考えられる。我々が有する胃潰瘍および十二指腸潰瘍の発生率は、AHS集団の年齢構造が高いために、一般の集団検診のデータに基づく発生率⁸よりも低い。特別心臓血管疾患調査によると、² AHSにおける様々な冠状動脈心疾患の発生率は、東北の農村から入手した推定値よりも低く、それは周知の地域差の結果であるとされている。⁹ 本調査では症例確認はAHS検診に参加可能な疾患生存者に限られているので、対応する発生率は、高血圧を除いて低い。重度の痴呆症を有する受診者は少ないので、痴呆の発生率も低い。¹⁰ 実際、衰弱のひどい疾患についてAHSから得た推定発生率は一般集団のものよりも低いと思われる。パーキンソン病の発生率は一般大衆について報告されている数字に匹敵した。¹¹ 高血圧性心疾患、大動脈瘤、白内障、子宮筋腫、頸部ポリープについて比較できる信頼性のある推定値はない。

放射線被曝とこれらの疾患発生率の関係は、バックグラウンド・インシデンスを層化し、線形線量反応関係を有する加法相対リスクモデルを仮定して調べた。放射線被曝との有意な

表5. 疾患症例数と観察バックグラウンド発生率

	10,000人年当たりの発生率 ^a						
	症例数		粗 率		標準化率 ^b		経時傾向
	男	女	合 計	男	女	男	女
高血圧	1529	2824	337.5	362.0	324.5	299.2	268.5
高血圧性心臓疾患	520	1177	96.8	95.5	97.5	67.1	68.4
虚血性心疾患	439	601	52.6	71.0	42.4	46.7	27.2
心筋梗塞	45	32	4.2	8.9	1.6	5.5	0.9
閉塞, 狭窄	139	94	12.4	21.9	7.1	13.0	4.3
大動脈瘤	42	75	4.8	6.8	3.8	4.1	2.4
脳卒中	167	113	14.7	25.5	8.7	15.5	5.4
甲状腺疾患	127	676	39.8	19.5	51.9	15.8	49.6
白内障	645	1652	130.0	107.7	143.2	72.4	106.3
胃潰瘍	373	341	38.7	62.5	26.1	50.7	19.8
十二指腸潰瘍	174	123	15.8	27.6	9.4	28.8	8.2
慢性肝疾患および肝硬変	511	516	53.6	79.1	40.2	68.5	32.6
胆石症	158	475	35.2	29.2	38.6	19.9	26.2
腎および尿管結石	101	105	9.8	13.7	7.7	10.5	6.2
子宮筋腫	-	707	52.6	-	52.6	-	45.2
頸管ポリープ	-	253	19.0	-	19.0	-	16.0
前立腺肥大	217	-	34.5	34.5	-	21.0	-
痴呆	26	58	3.9	2.5	4.7	1.4	2.8
パーキンソン病	15	35	1.9	2.5	1.6	1.5	0.9

注: 市, 性, 到達年齢差について調整された9,641人の成人健康調査対象者に基づく。

経時傾向: + 増加, 0 一定, - 減少。

^a 非被爆成人健康調査対象者3,936人に基づく。^b 1985年の日本人口に直接標準化した。

正の関連性($p < 0.05$)が甲状腺疾患, 慢性肝疾患および肝硬変, 子宮筋腫にあることが判明した。線形線量反応に加えて, 非線形線量反応についても調べたが, どの疾患にもそのような関係は見られなかった。

高血圧, 高血圧性心臓疾患, 虚血性心疾患, 心筋梗塞, 脳実質外動脈および脳動脈の閉塞および狭窄, 大動脈瘤, 脳卒中, 白内障, 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, ウイルス性肝炎, 腎結石および尿管結石, 頸管ポリープ, 前立腺肥大, 痴呆, パーキンソン病の疾患では, 1958年から1986年のAHS対象者には統計的に有意な放射線の影響は見られなかった。

表6は, 線量反応関係の有意度, 1Gyでの推定相対リスク, 10^4 PY Gy当たりの推定平均過剰リスク(または過剰症例数)および推定寄与リスクを示す。有意な正の線量反応を示した三つの疾患において, 10^4 PY Gy当たりの推定過剰症例数は慢性肝疾患および肝硬変で8例, 甲状腺疾患で12例, 子宮筋腫で24例であった。少なくとも0.001Gyの照射を受けた人の寄与リスクはそれぞれの疾患につき8%, 16%, 20%であった。図2は, 有意な線量反応関係が見られた三つの疾患の観察および推定相対リスクを示す。観察相対リスクとは, 線量が正である層別観察発生率の線量が0である全層の発生率に対する割合を人年を加重値として平均したものであると定義する。これらの疾患の線量反応関数の修飾因子としての性, 市, 被爆時年齢, 期間の影響は表7に示し, 以下で考察する。期間の影響についての検定結果とpoint estimateは区分した期間に基づいている。期間を連続変数として扱った場合にも一貫した検定結果が得られた。報告されたリスク推定値はAHSコホートに特異的であることに注意を要する。年齢, 性別構成が現在のコホートと異なる他の集団では異なる結果が得られると予期される。

甲状腺疾患

有意な正の線量反応が甲状腺疾患発生率に見られた($RR_{1Gy} = 1.30$, $p < .0001$, 95% CI: 1.16–1.47)。疾患とは, 非中毒性甲状腺腫結節, び慢性甲状腺腫, 甲状腺中毒症, 慢性リンパ球性甲状腺炎, 甲状腺機能低下症の障害が一つ以上存在することであると定義した。 10^4 PY Gy当たりの推定過剰リスクは12, 被曝放射線量が0.001Gy以上の人達において被曝を起因する症例の割合は16%であった。女性が疾患にかかる確率は男性より3倍高い。

性, 市, 期間(被爆からの期間に相当する)のどれも相対リスクの有意な修飾因子とならなかった。甲状腺疾患全般¹について第6報で示唆したように, 被爆時年齢の影響は有意($p = .02$)であった。すなわち被爆時年齢が20歳では $RR_{1Gy} = 1.24$, 被爆時年齢が50歳では $RR_{1Gy} = 1.03$ のように主に若いときに被爆した人たちではリスクは増加した。実際, 被爆時年齢20歳

表 6. 19 種の癌以外の疾患における線量反応値の要約測定値、広島および長崎、男女合計、1958 年から 1986 年までの発生率

疾 患	p	症例数	1Gy ^a での推定 RR	リスク ×10 ⁴ PYGy ^b	平均過剰 リスク ×10 ⁴ PYGy ^b	寄与リスク (%)		
高血圧	.31	4353	1.02	(0.98, 1.06)	6.30	(-5.62, 18.86)	1.5	(-1.4, 4.6)
高血圧性心臓疾患	.78	1697	0.99	(0.94, 1.06)	-0.84	(-6.21, 5.11)	-0.7	(-5.1, 4.2)
虚血性心疾患	.37	1040	1.04	(0.96, 1.13)	1.95	(-2.16, 6.57)	2.6	(-2.9, 8.8)
心筋梗塞	.32	77	1.15	(0.83 ^d , 1.62)	0.53	(-0.65 ^d , 1.84)	10.8	(-13.4 ^d , 37.7)
閉塞 狭窄	.51	233	0.95	(0.83 ^d , 1.13)	-0.65	(-2.08 ^d , 1.46)	-4.3	(-13.8 ^d , 9.7)
大動脈瘤	.80	117	0.97	(0.83 ^d , 1.33)	-0.18	(-1.23 ^d , 1.65)	-2.1	(-14.0 ^d , 18.8)
脳卒中	.65	280	0.97	(0.86, 1.14)	-0.47	(-2.13, 1.78)	-2.6	(-11.6, 9.7)
甲状腺疾患	.0000	803	1.30	(1.16, 1.47)	11.96	(6.65, 17.64)	16.40	(9.1, 24.2)
白内障	.14	2297	1.05	(0.99, 1.12)	5.79	(-1.83, 14.00)	3.0	(-0.9, 7.2)
胃潰瘍	.70	714	1.02	(0.92, 1.16)	0.92	(-3.50, 6.00)	1.4	(-5.3, 9.2)
十二指腸潰瘍	.16	297	0.89	(0.80 ^d , 1.05)	-2.06	(-3.60 ^d , 0.90)	-7.7	(-13.5 ^d , 3.4)
慢性肝疾患および肝硬変	.0065	1027	1.14	(1.04, 1.27)	7.92	(2.09, 14.28)	8.1	(2.1, 14.6)
胆石症	.89	633	1.00	(0.91, 1.10)	-0.19	(-3.05, 3.14)	-0.5	(-7.5, 7.7)
腎および尿管結石	.30	206	1.08	(0.94, 1.30)	0.91	(-0.72, 2.98)	6.3	(-5.0, 20.7)
子宮筋腫 ^e	.0000	707	1.46	(1.27, 1.70)	24.42	(15.00, 34.55)	20.3	(12.5, 28.8)
頸管ポリープ ^e	.63	253	1.06	(0.84, 1.38)	1.16	(-3.44, 7.02)	3.0	(-8.8, 17.8)
前立腺肥大 ^f	.89	217	1.01	(0.88, 1.22)	0.12	(-1.32, 2.08)	0.0	(-9.7, 15.3)
痴 呆	.52	84	1.11	(0.82 ^d , 1.64)	0.42	(-0.74 ^d , 1.96)	7.1	(-10.6 ^d , 33.5)
パーキンソン病	.10	50	1.44	(0.94, 2.57)	0.88	(-0.14, 2.21)	22.7	(-3.6, 57.0)

注: 括弧内の値は 95 % 信頼区間である。RR は相対リスク。

^a 次の線量を除いた総カームを用いた。甲状腺疾患の甲状腺線量、白内障の眼線量、胃および十二指腸潰瘍の胃線量、慢性肝疾患および肝硬変の肝線量、子宮筋腫および頸管ポリープの子宮線量。

^b 総人年 = 1.90×10^5 ; 男性 = 6.36×10^4 PY, 女性 = 1.26×10^5 PY (これらは概数であり、実際の値は疾患により異なる)。

^c 1964 年から 1986 年までの発生率。

^d 最小可能値。^e 女性のみ, ^f 男性のみ。

以下の人と、20歳を超える人についてそれぞれ解析をしたところ、線量効果は若いグループにのみ見られ($RR_{1Gy} = 1.38, p < .00001, 95\% \text{ CI} : 1.21-1.60$), 年齢の高いグループでは線量反応は見られなかった($RR_{1Gy} = 1.10, p = .10, 95\% \text{ CI} : 0.98-1.26$)。(図3参照)

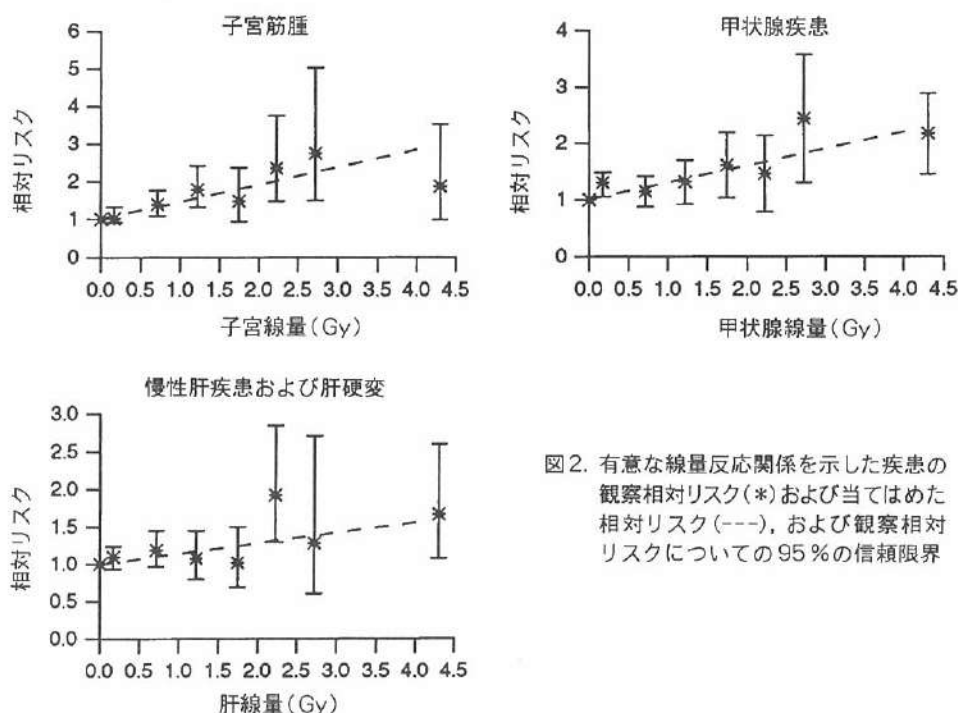


図2. 有意な線量反応関係を示した疾患の観察相対リスク(*)および当てはめた相対リスク(---), および観察相対リスクについての95%の信頼限界

甲状腺癌発生率における放射線影響と交絡する可能性があるため、¹² 広島、長崎腫瘍・組織登録で甲状腺癌であることが判明した AHS 対象者を除いて追加解析を行った。癌以外の

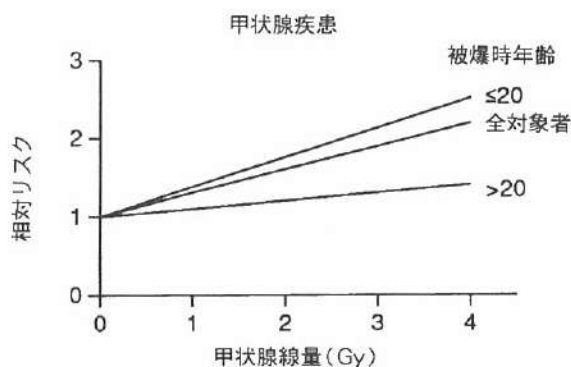


図3. 被爆時年齢20歳未満, 20歳以上, および両方を合わせたすべての対象者の甲状腺疾患の推定相対リスク

甲状腺病変を有する803人のうち、33人に甲状腺癌が併発していることが分かった。癌患者を除いた解析は、被爆時年齢を唯一の有意な効果修飾因子とした同様な線量反応の傾向($RR_{1Gy} = 1.29, p < .0001, 95\% \text{ CI} : 1.15-1.46$)があることを示した。9周期から14周期までの期間について腺腫を有する対象者を除外した場合、同様の結果が得られた($RR_{1Gy} = 1.28, p < .003$)。

慢性肝疾患および肝硬変

1Gyでの推定相対リスクは1.14 ($p = .006$, 95 % CI: 1.04–1.27)である。10⁴PY Gy当たりの推定過剰疾患症例数は8であり、寄与リスクは8%である。相対リスクに対する性、市、被爆時年齢、被爆後経過時間の影響は統計的に有意ではなかった。この疾患を診断される男性は女性の2倍に達する。

子宮筋腫

1Gyでの推定相対リスクは1.46 ($p < .001$, 95 % CI: 1.27–1.70)である。過剰疾患症例は24と推定され、.001Gy以上の場合、症例の20%は放射線によるものである。過剰症例が多いのは放射線被曝のためにリスクが増大したことを反映するだけでなく、推定される疾患のバックグラウンド率が10⁴PY当たり約50と高いためである。

性、市、被爆時年齢は線量反応関数の有意な修飾因子ではなかった。しかし、子宮筋腫の相対リスクは、被爆後経過した時間と共に減少する傾向を示した($p = .02$, 表7)。更に効果修飾因子として被爆時年齢を組み入れて解析したところ、リスクは時間、被爆時年齢、およびそれらの相互作用に左右されるという複雑な現象を示した。若年集団のリスクは、時と共に減少することが観察されたが、年齢の高い集団ではこの傾向は逆転した。

白内障

重度被爆者では被爆直後、軸性混濁の発生率が増加するとした以前の報告とは対照的に、^{13,14}現在の調査結果は1958年から1986年のAHS対象者における白内障発生率に放射線の影響があることを示唆していない($RR_{1Gy} = 1.05$, $p = .14$, 95 % CI: 0.99–1.12)。このことは原爆投下以降13年間に白内障発生に関する影響が減衰したか消滅したことを示唆する。

表8は、性、市、被爆時年齢は線量反応の有意な修飾因子ではないことを示し、各サブグループにおける相対リスクは統一した結果を示すことを示唆している。しかし、被爆以降の時間の影響は有意であった($p = .01$)。最も高い過剰リスクはAHS($RR_{1Gy} = 1.20$)の最初の10年間に現れ、時間とともに減少した。被爆時年齢と被爆後経過時間の影響を合わせた場合、被爆時年齢が20歳以下($p < .001$, 結果は示されていない)のように若年時に被爆した人では、過剰リスクは1958年から1968年にのみ見られた。この集団では、それ以降は放射線の影響は見られなかった。また年齢層の高い集団では、過剰リスクはどの時期においても見られなかった。これらの結果は放射線の影響が長く消えないことを示唆していると言えるが、これは若年時に被爆した人だけの場合である。しかし、後婁下変化の有病率が10年以上一定のままであることを示す初期の調査の結果によれば、被爆後長期間経過して新しい症例が発生するとは思えない。¹³ X線またはガンマ線の治療による水晶体混濁の潜伏期は平均

表 7. 影響への修飾因子により有意な線量反応を示す三つの癌以外の疾患の影響修飾因子

修飾因子										
疾 患	性		市		被爆時年齢					期 間 ^a
	男	女	広島	長崎	p	20	35	50	p	1958-68 1968-78 1978-86 p
甲状腺疾患	1.34	1.15	.28	1.34	1.25	.60	1.24	1.08	1.03	.02 1.30 1.31 1.29 .92
慢性肝疾患および肝硬変	1.14	1.14	1.00	1.14	1.17	.79	1.15	1.09	1.05	.16 1.04 1.15 1.22 .46
子宮筋腫	1.46	-	-	1.41	1.62	.38	1.48	1.57	1.67	.58 1.81 1.63 1.08 .02

注: RR = 相対リスク。

^a 市, 性, 被爆時年齢, 到達年齢, 期間を用いた層化モデルに基づく。

表 8. 修飾因子別白内障, 脳卒中, 心筋梗塞の 1Gy での推定相対リスク (RR)

修飾因子										
疾 患	性		市		被爆時年齢					期 間 ^a
	男	女	広島	長崎	p	20	35	50	p	1958-68 1968-78 1978-86 p
白内障	1.06	.06	1.13	1.04	.09	.15	1.11	1.06	1.03	.11 1.20 1.05 1.00 .01
脳卒中	0.98	.79	0.92	1.00	.62	.90	0.97	0.94	0.87	.36 0.83 0.96 0.99 .40
心筋梗塞	1.14	.36	1.13	1.16	1.00	.63	1.40	1.14	1.05	.35 1.00 1.27 1.20 .35

注: RR = 相対リスク。

^a 市, 性, 被爆時年齢, 到達年齢, 期間を用いた層化モデルに基づく。

して2年から3年のようである。¹⁵⁻¹⁷ よって現在の結果は1958年にAHSが始まる前に放射線誘発白内障になった患者を含んでいることに起因するのかもしれない。検査を行った医師の診断技術の違いや、通常の検診で用いられた検眼鏡では軽度の水晶体混濁を発見する性能が十分でなかったために、このような患者は最初のAHS検診の際に見落とされた可能性がある(しかし、以後の来訪のとき診断された)。

この仮説を検討するために、被爆時年齢が20歳以下で1958年から1968年に白内障の診断を受けた人のカルテを調べたところ、このような症例の人が広島には11人、長崎には6人いた。非被爆者は2人だけで各市に1人ずつだった。医学記録を調べたところ、被爆者10人が1958年以前に白内障と診断され、7人(5人は被爆者、2人は非被爆者)が1958年以降に診断された。この10人の対象者を除いたデータを再解析したところ、全体的な放射線影響は有意でなく($RR_{1Gy} = 1.04$, $p = .22$)、また三つの追跡調査期間中、何ら影響を示さなかった(1958-68年, 1968-78年, 1978-86年についてそれぞれ $RR_{1Gy} = 1.12, 1.05, 1.00$, $p = .14$ だった)。このように、カルテを調べた結果は我々の仮説と一致している。すなわち、1958年以降、放射線の白内障発生への影響はAHS対象者には見られない。

心臓血管疾患

本報では様々の心臓血管疾患の診断について検討したが、放射線被曝との関係は見られなかった。脳卒中と心筋梗塞について線量反応との関係を検定するために、効果修飾因子により定義されたサブグループ内におけるこの関係を調べて解析を行った。このことは、広島の女性のみではあるが、心筋梗塞には線量と正の関係があることを示した心臓血管疾患の特別調査に照らして興味深い。² しかし、表8で示した結果では、若年被爆者における心筋梗塞のリスクに増加の可能性があることを除いて、修飾因子により定義されたどのサブグループにも統計的に有意な線量反応は認められなかった。

考 察

本報はAHSデータの長期性に対応した統計的方法を用いて、悪性腫瘍を除く特定の疾患の発生率に対する電離放射線の影響を検討した最初の報告書である。本報は少なくとも2度検査を受けたAHS対象者に1958年から1986年の間に発生した疾患を網羅している。19種の疾患が検査され、その中で甲状腺疾患、慢性肝炎および肝硬変、子宮筋腫について放射線被曝に関連したリスクの増加が見られた。

甲状腺疾患

甲状腺は電離放射線に敏感だとされている。以前AHS集団について行われた甲状腺疾患の調査は、癌、非中毒性結節性甲状腺腫を含む様々な甲状腺疾患と放射線量には正の関係が

あることを示した。^{12,18-21} 本調査でも、有意な正の線量反応関係が非特異的甲状腺疾患の発生率にあることが認められた。ただし甲状腺疾患とは、非中毒性結節性甲状腺腫、び慢性甲状腺腫、甲状腺中毒症、甲状腺炎、甲状腺機能低下症のうち一つ以上が存在する疾患であると広義に定義した。被爆者の16%という推定寄与リスクはここで検査された癌以外の疾患では最も高いものの一つである。過剰リスクは若年時に原爆に被爆した人には見られたが、年配の被爆者には見られなかった。同様の傾向がLSSの甲状腺癌にも見られた。¹² 交絡効果を取り除くために甲状腺癌と診断されたAHS対象者を除いて行った解析は一貫して正の線量反応を示した。このように我々は、特に若年者の甲状腺は悪性腫瘍だけでなくその他の甲状腺疾患をもたらすということでも電離放射線の影響に敏感であることを示した。甲状腺疾患の過剰リスクが数十年の追跡期間中不変であったことは注目すべきであり、AHS対象者における甲状腺異常を引き続き観察する必要があることを立証している。

AHSの通常検診手順により収集した情報に基づく甲状腺疾患の診断にはかなりの重複があるため、電離放射線被曝が特定のタイプの甲状腺疾患のリスクを増加させるのかどうかを断定することは不可能である。五つの甲状腺疾患の少なくとも一つに罹患していると考えられる対象者においては、35%が二つ以上、8%が三つ以上の甲状腺疾患の診断をされている。この高い重複率はAHS検診で使用された診断手順が特異的でないことと疾患の多面性を表している。甲状腺機能低下症のような機能障害にあっては、この多面性が放射線被曝により誘発され甲状腺機能低下をもたらした真の病理学的変化を同定するのを妨げる。というのは甲状腺機能そのものの低下だけでなく、その他の甲状腺異常(例えば、慢性甲状腺炎)の存在や甲状腺中毒症、甲状腺腫、甲状腺癌の治療も同様の機能不全をもたらすからである。このように電離放射線と癌以外の特定の種類の甲状腺疾患の関係は、それを解明するために特別に企画された調査を通して検討しなければならない。

慢性肝疾患および肝硬変

慢性肝疾患および肝硬変について大きくはないが有意な放射線影響がAHS集団で初めて観察された。相対リスクには、性、市、被爆時年齢による差は見られなかった。加えて、相対リスクは観察期間中一定であったと思われる。

肝臓が放射線に敏感であるかどうかについては議論がある。^{22,23} ABCC-放影研で以前行われた肝疾患の病理学的調査では、肝硬変についてのみ放射線影響を報告している。^{24,25} LSSおよび病理調査に関するこれまでの報告から得た原発性肝癌に関する証拠には疑問がある。^{5,26,27} しかし、最近のLSS報告によれば肝癌発生率には線量反応が認められる。¹² LSSにおける癌以外の死亡率に関する最近の調査では、肝硬変による死亡率は高線量群で増加していることを示しており、²⁸ これは発生率における我々の所見と一致するものである。動物

実験も肝障害が放射線被曝により誘発されることを示している。²⁹ 最新の証拠は、現在得ている結果を被曝の直接的影響によって説明できるかもしれないことを示唆している。

日本では、ウイルス感染とアルコールの過剰摂取が慢性肝炎と肝硬変の主要原因として知られている。³⁰ これらの要因を調べることで、肝疾患の病因における放射線の役割を明らかにしていく上で役立つ情報を得ることができるかもしれない。AHS 集団における B 型肝炎 (HB) 抗原と抗体の定量的調査は、抗原の正の度合いが重度被曝者では有意に増加していることを示しており、これは免疫能力の低下がウイルス感染の原因でありえることを示唆している。^{31,32} 最近可能となった HCV 抗体定量の観測はこの目的に有益である。アルコール摂取に関する情報など AHS 対象者の栄養状態に関する情報は、放射線被曝と慢性肝炎および肝硬変発生との関連におけるアルコール摂取の相互的作用の役割について手がかりを与えてくれるであろう。

子宮筋腫

放射線被曝と子宮筋腫の関連に関する最初の報告は AHS 第 6 報の有病率調査で行われた。¹ 長期間追跡した疾患発生率に基づく現在の解析は、この関係を裏付けている。市と被曝時年齢の線量反応に対する影響は統計的には有意ではなかった。しかし、被曝後経過時間の影響に関する調査では、放射線の子宮筋腫の発生率への影響が最近 (1978-86 年) では減少していることが示されている。しかし、この傾向は若いコホートで広く見られ、被曝時年齢が 35 歳以上の被曝者では反対に増加の傾向が観察された。

子宮筋腫は 40 歳から 50 歳の閉経時期に発生率が最高となるホルモン依存の疾患である。³³ 35 歳以上で被曝した女性は AHS プログラム開始から 20 年から 30 年経過した時には 50 代後半かそれ以上となっており、この疾患の発生期間のピークを既に過ぎている。若年コホートにおける発生年齢は期待年齢と一致しているが、高年齢のコホートにおいて 1978 年から 1986 年に観察された老年期の疾患発生は生物学的に疑わしい。当初我々は高年齢のコホートにおける有病者は真の疾患発生時には徴候が現れず、後に発生した他の女性生殖器の疾患を通じて二次的に確認されたものと仮定した。これにより子宮筋腫の見せかけの発生年齢は高くなり、また他の障害に対する放射線影響と混同する結果、リスクが時とともに増加することが観察されるのかもしれない。この仮説を検討するために、被曝時年齢 20 歳以上で 1977 年以降に診断された子宮筋腫患者 48 人の医学記録を調べてみた。この結果、8 症例について疾患発生時期を過去に繰り下げる調整が必要となり、2 症例のみ他の子宮異常により偶発的に発見された。高年齢のコホートにおける傾向は再解析しても変わらず、その現象は解明されないままである。

AHS対象者の婦人科検査は任意であり、被爆女性はこのような検査を受ける傾向が強いとも考えられるので、線量に関連した偏りの可能性を見落とすことはできない。この可能性を評価するため現在使える唯一のデータは、対象者が婦人科検査を受けたか、受けなかったかという二者択一に関するものである。統計的解析(掲載していない)では線量との関係は発見されなかった。しかし、婦人科検査の頻度が放射線レベルに関連している可能性もあるので偏りが無いとするわけにはいかない。子宮筋腫または他の子宮異常を発見する確率は検査頻度が増えるにつれて大きくなると思われる。AHS対象者で子宮筋腫と診断された女性のうち40%は婦人科検査により確認され、他に40%が外部病院での外科的診断から確認された。線量に関連した偏りを除外するために更に調査が必要である。現在AHS女性対象者全員について超音波を用いて子宮内の結節の大きさと子宮肥大の検査を行っているが、それによると上に示したような偏りなしに線量反応関係を確認できるはずである。

原爆被爆者を対象にして電離放射線と各種の子宮癌の関係の調査が行われたが、子宮頸癌の死亡率で弱い関連が観察されただけであり、子宮体癌では全く見られなかった。^{5,26,34} LSSコホートに関する病理学的報告では、消化管の様々な良性腫瘍への放射線の影響は示されなかったが、³⁵ 正の関連が良性の副甲状腺腺腫に見られ、³⁶ 皮膚脂肪腫にも同様の関連が示唆されている。¹ このように子宮筋腫で観察された線量反応関連は真性であるかもしれない。

最後に、ICDコードを使い子宮筋腫症例確認の精度を調べた。AHS対象者を広島県の腫瘍登録の情報に照らし、また無作為に抽出した49症例のカルテを再検討して症例を再確認した。このようにして確かめた症例の約90%は正しく診断されていると推定された。

白内障

AHS対象者の28年間の追跡に基づく現在の調査は、白内障の発生率に対する放射線の影響が1958年から1986年に消滅したことを示唆している。この結論は、レンズの混濁化の原因を考慮していない白内障の発生率データの解析に基づいているので、推論の範囲は限定されたものである。白内障の発生と原爆放射線の関係に関するより適当な解析をしようとする場合、もともと存在していた症例と、原爆被爆以外が原因であることが判明した症例をすべて除外しなければならない。それには何千もの症例のカルテを詳細に再検討しなければならないが、これは今回の調査の範囲を超えるものである。

本調査の結果は、結論を出したり、将来、眼科調査を計画するためには、以下の事項に注意することが重要であることを示す。(a)白内障におけるレンズの混濁度の範囲は広いので、軽度の症状を発見するためには細隙灯生体顕微鏡を使用する必要がある。(b)白内障には老人性、放射線、外傷、先天性、糖尿病のような疾患の合併症など様々な亜型がある。

レンズ混濁の重度は人により異なり、軽度の症状の発見は検査を行う医師の熟練と、診断に使用される器具に左右される。重度のレンズ混濁は検眼鏡で発見可能であるが、軽い混濁を発見するためには特別眼科調査でのみ用いられてきた細隙灯生体顕微鏡が必要である。AHSが始まって最初の10年間における線量反応の所見は、確認が不十分であったことのほかに、AHSの追跡調査開始以前に発生した白内障症例を含めたことにより、望ましくない結果となった。解析を行う前に“既知”の有病例を除外するように試みたが、AHSの通常検査では細隙灯生体顕微鏡が系統的に使用されていなかったために先在するすべての症例を同定し除外することができなかった。もし放射線被曝が実際に軽度のレンズ混濁のリスクの増大を招くのであれば、症状が軽度な発病者についての不完全な確認が偏りをもたらすこともありうる。このように、細隙灯生体顕微鏡の通常使用を強調するべきである。

対象としたレンズ混濁は典型的な放射線被曝に起因するものだけに限らなかったもので、放射線被曝と白内障の亜型に関してどのような推論が立てられるだろうか。一般集団では老人性白内障は年とともに、特に50歳以降に急速に増加することが知られている。³⁷ 白内障を有する対象者の95%以上の発生年齢は50歳以上であった。このことから先天的原因は除外されていると思われること、外傷が原因の例はまれのようなのである。1963年から1964年に実施された眼科調査では、同年代の高線量被曝者の有病率はわずか7%であったので、放射線に誘発された症例数はあるとしても少ないと思われる。¹³ 糖尿病、緑内障、薬物中毒(高齢者では異例ではない)の合併症による症例は、おもに医学的治療が十分でないために疾患が進行した段階で発生するので、日本ではまれだと思われる。したがって、本調査における白内障の大部分は老人性、つまり加齢によるレンズの混濁であると思われる。故に、線量反応がないこと、そしておそらくレンズの混濁に基づいて評価した加齢に対する放射線影響がないことは、老人性白内障のリスクが放射線被曝で増大しないことを示唆している。もちろん、この主張は、細隙灯生体顕微鏡を用いて、特に老人性白内障患者の確認を含んだ詳細な調査をすることにより有効性が立証されなければならない。このような詳細な調査は、放射線被曝が老人性白内障の早期発生を誘発するのか、老人性白内障の型を変更するのか、疾患の進行に影響するのかといった疑問にも答えるかもしれない。

心臓血管疾患

心臓血管疾患に関して以前行われた調査は、1958年から1978年の間、広島的女性においては放射線量とともに心筋梗塞の発生率が増加することを示したが、同じ関係は広島の男性および長崎の男女には見られなかった。^{2,38} 同じ報告²の両市の男女を合わせた全体的な解析では、冠動脈心疾患(CHD)にのみ弱い関係が見られ、心筋梗塞または狭心症には見られなかった。しかし、最近のLSSに関する報告²⁸では、線量が2Gy以上の癌以外の死亡の過剰リスクを示し、これは大部分が若年被曝者、つまり被曝時年齢が40歳未満で、1965年以降

に癌以外による死亡率が増加したことに起因していることを示した。線量との同様な関連が、特定な死因としての循環器系疾患、特に心疾患について示された。AHSで進行中の心臓血管疾患調査においても、追跡期間を1958-86年に延長した心筋梗塞の発生率で同様の傾向が示唆された。(報告書準備中、私信)

実際のエンドポイントは異なるが、上記の調査の所見は、冠状動脈心疾患においても線量と共に発生率が同様に増加する一般的な現象があることを示唆しているのかもしれない。この関係は、放射線の影響に対する感受性がより強く、冠状動脈心疾患に罹患する可能性の高い高線量若年被曝者に、最近になってやっと見えるようになったのかもしれない。現在の解析では心筋梗塞、脳卒中、冠状動脈心疾患または大動脈瘤の発生に対する放射線影響は発見できなかった。しかし、統計的には有意ではないが、心筋梗塞のリスクは若年被曝者と調査期間の後半で大きくなっていることが観察され、このことは上記調査で見られた傾向と一致している。今回の確認方法ではAHS対象者のうち、わずか77人が心筋梗塞に罹患しており、症例数が小規模であったことが統計的に有意ではない結果の説明となるかもしれない。

症例確認が臨床所見、心電図(ECG)結果、死亡診断書、剖検情報を用いた厳しい基準に基づいて行われた最新の心臓血管疾患発生調査には200人以上の症例があるのとは(報告書準備中、私信)対照的に、本報告書で扱っている症例数は小規模であるが、これには様々な理由がある。本調査の症例は、急性心筋梗塞生存者であるAHS対象者について2年に1度の臨床検査の情報だけにに基づいて確認された。このように非致命的で重症でない心筋梗塞患者のみが本調査の対象であり、その結果、標本の規模が限定された。現在、若年被曝者は冠状動脈障害になりやすい年齢に達しようとしているので、非致命的心筋梗塞と放射線被曝との示唆的関連が実在するか否かを確かめるために、引き続きAHS対象者の追跡調査を行うことが望ましい。

結論として、電離放射線被曝の後影響として増大したリスクは、非特異的な甲状腺疾患、子宮筋腫、慢性肝疾患および肝硬変について示された。解析を行う際にいくつかの仮定を立てた。仮定のいくつかはその有効性が立証されたが、推定リスクの潜在的な偏りに関連した問題を明白にするためには更に調査が必要である。悪性腫瘍以外の疾患の発生における電離放射線の役割について理解を深めるために、ここで報告する結果が刺激となって、より多くの詳細な調査が行われることを望む。

参考文献

1. Sawada H, Kodama K, Shimizu Y, Kato H: Adult Health Study Report 6. Results of six examination cycles, 1968–80, Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 3-86
2. Kodama K, Shimizu Y, Sawada H, Kato H: Incidence of stroke and coronary heart disease in the Adult Health Study sample, 1958–78. RERF TR 22-84
3. Spoto R, Stram DO, Awa A: An investigation of random errors in the DS86 dosimetry using data on chromosome aberrations and severe epilation. *Radiat Res* 128:157–69, 1991 (RERF TR 7-90)
4. Pierce DA, Stram DO, Vaeth M: Allowing for random errors in radiation exposure estimates for the atomic bomb survivor data. RERF TR 2-89
5. Preston DL, Kato H, Kopecky K, Fujita S: Life Span Study Report 10, Part 1. Cancer mortality among A-bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950–82. RERF TR 1-86
6. Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health and Welfare. *Kosei no shiyo*, Vol 38. Tokyo, 1991, p 71 (in Japanese)
7. Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health and Welfare. *Showa 61 kokumin seikatsu kiso chiyosa* (Vol 1). Tokyo, Ministry of Health and Welfare, 1988, p 176–83 (in Japanese)
8. Hisamichi S: Epidemiological aspects of digestive ulcers. *Naika* 44:848, 1979 (in Japanese)
9. Shimamoto T, Komachi Y, Inada H, Doi M, Iso H, Sato S, Kitamura A, Iida M, Konishi M, Nakanishi N, Terao A, Naito Y, Kojima S: Trends for coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan. *Circulation* 79:503–15, 1989
10. Hasegawa K: Aspects of community health care of the elderly in Japan. *Int J Ment Health* 8:36–49, 1974
11. Japan Ministry of Health and Welfare: Epidemiological surveillance of Parkinson's disease in Yonago City. Report of research group of degenerative neurological diseases, funded by Ministry of Health and Welfare. Tokyo, Ministry of Health and Welfare, 1982, p 273 (in Japanese)
12. Thompson D, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochiai S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, Izumi S, Preston D: Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958–87. *Radiat Res* 137:S17–S67, 1994 (RERF TR 5-92)
13. Miller RJ, Fujino T, Nefzger MD: Eye findings in atomic bomb survivors, 1963–64, Hiroshima–Nagasaki. *ABCC TR* 9-68
14. Choshi K, Takaku I, Mishima H, Takase T, Neriishi S, Finch S, Otake M: Ophthalmologic changes related to radiation exposure and age in the Adult Health Study sample, Hiroshima and Nagasaki. RERF TR 8-82
15. Hump HB: Cancer of eyelid treated by radiation, with consideration of irradiation cataract. *Am J Roentgenol* 57:160–80, 1947
16. Cogan DG, Dreisler KK: Minimal amount of x-ray exposure causing lens opacities in the human eye. *Arch Ophthalmol* 50:30–4, 1953
17. Merriam GR Jr, Focht EF: A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. *Am J Roentgenol* 77:759–85, 1957

18. Hollingsworth DR, Hamilton HB, Tamagaki H, Beebe GW: Thyroid disease; a study in Hiroshima, Japan. *Medicine* 42:47–71, 1963 (ABCC TR 4-62)
19. Socolow EL, Neriishi S, Niitani R, Hashizume A: Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation; summary findings in Hiroshima and Nagasaki. *N Engl J Med* 268:406–10, 1963 (ABCC TR 10-62)
20. Parker LN, Belsky JL, Yamamoto T: Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiation; a continuing survey of a fixed population, Hiroshima and Nagasaki 1958–71. *Ann Intern Med* 80:600–4, 1974 (ABCC TR 5-73)
21. Morimoto I, Yoshimoto Y, Sato K, Hamilton HB, Kawamoto S, Izumi M, Nagataki S: Serum TSH, thyroglobulin, and thyroid disorders in atomic bomb survivors exposed in youth: A study 30 years after exposure. *J Nucl Med* 28:1115–22, 1987 (RERF TR 20-85)
22. Kaplan HS, Bagshaw MA: Radiation hepatitis: Possible prevention by combined isotopic and external radiation therapy. *Radiology* 91:1214–20, 1968
23. Hutchinson GB: Carcinogenic effects of medical irradiations. In *Origins of Human Cancer*. Ed by Hiatt HH et al. Cold Spring Harbor Laboratory, 1977, pp 501–9
24. Gregory PB, Amamoto K, Archer PG, Richert RR, Omori Y, Bizzozero O Jr, Hamilton HB, Johnson KG: Hepatic dysfunction in Hiroshima and Nagasaki; prevalence, clinical and pathological features. *Radiat Res* 63:578–83, 1975 (ABCC TR 13-68)
25. Schreiber WM, Kato H, Robertson JD: Cirrhosis of the liver, Hiroshima–Nagasaki, 1 October 1961–31 December 1967. RERF TR 17-69
26. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950–1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). *Radiat Res* 121:120–41, 1990 (RERF TR 5-88)
27. Asano M, Kato H, Yoshimoto K, Seyama S, Itakura H, Hamada T, Iijima S: Primary liver carcinoma and liver cirrhosis in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1961–75, with special reference to Hbs antigen. *J Natl Cancer Inst* 69:1221–7, 1982 (RERF TR 9-81)
28. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ, Hoel DG: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950–1985; Part 3. Noncancer mortality based on the revised doses (DS86). *Radiat Res* 121:120–41, 1992 (RERF TR 2-91)
29. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: *Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects*. 1982 Report to the General Assembly, with annexes. New York, United Nations, p 585
30. Ichida F, Kawamura T: Statistics of liver cirrhosis in Japan. *Nippon Rinsho* 496:551–8, 1983
31. Belsky JL, King RA, Ishimaru T, Hamilton HB, Nakahara Y, Kawamoto S, Yamakido M: Hepatitis associated antigen in atomic bomb survivors and nonexposed control subjects. *Arch Environ Health* 25:420–5, 1972 (ABCC TR 30-71)
32. Kato H, Mayumi M, Nishioka K, Hamilton HB: The relationship of Hbs antigen and antibody to atomic bomb radiation in the Adult Health Study sample, 1975–77. *Am J Epidemiol* 117:610–20, 1983 (RERF TR 13-80)
33. Novak ER, Jones GS: Myoma of the uterus. In *Novak's Textbook of Gynecology*. Williams & Wilkins, Baltimore, Md, 1961, pp 355–74

-
34. Kato H, Brown DG, Schull WJ: Studies of the mortality of A-bomb survivors. Report 7. Mortality, 1950-78: Part 2. Mortality from causes other than cancer and mortality in early entrants. *Radiat Res* 91:243-64, 1982 (RERF TR 5-81)
 35. Yamamoto T, Kato H, Smith GS: Benign tumors of the digestive tract among A-bomb survivors, Hiroshima, 1961-70. *Gann* 66:623-30, 1975 (ABCC TR 13-73)
 36. Fujiwara S, Ezaki H, Spoto R, Akiba S, Neriishi K, Kodama K, Yoshimitsu K, Hosoda Y, Shimaoka K: Hyperparathyroidism among atomic bomb survivors in Hiroshima, 1986-88. RERF TR 8-90
 37. Kogure F: Epidemiology. In *Illustrated Handbook of Clinical Ophthalmology Aging and Eye*. Tokyo, Medical View, 1984, pp 74-81
 38. Robertson TL, Shimizu Y, Kato H, Kodama K, Furonaka H, Fukunaga Y, Lin CH, Danzig MD, Pastore JO, Kawamoto S: Incidence of stroke and coronary heart disease in atomic bomb survivors living in Hiroshima and Nagasaki, 1958-74. RERF TR 12-79
 39. Breslow NE, Day NE: *Statistical Methods in Cancer Research. Vol. II. The Design and Analysis of Cohort Studies*. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 1987

付 録 発生率調査と実証用の仮定条件

結果の有効性と解釈は、発生率調査の基礎となっている一定の必要条件が満たされている場合による。³⁹ 本調査については、これらの条件は以下の通りである。

- (1) 疾患は単一の回復不能な事象である。健康な状態から疾患のある状態へ一度だけ変わり、疾患前の状態へ復帰することはない。
- (2) 追跡の始まりと終わり、特に疾患発生の時の定義が十分であること。
- (3) AHS 検診の受診率は健康状態、放射線被曝レベル、市とは無関係である。
- (4) 検査を担当する医師の診断基準、または対象者の自己申告のパターン(症例確認の機序)は放射線量、健康状態、市に無関係である。

第1番目の条件を満たすために、発病後、その疾患の存在が常に検出可能なものだけを考慮した。確認が患者の中間病歴に基づくものであれば、疾患は記憶できるほど十分な兆候を示していなければならない。脳卒中、胃潰瘍のように医療的には抑制可能であるが再発の可能性がある疾患は調査に含め、データベースに入っている最初の発生を用いて発生時期とした。

追跡の開始および終了時期は「解析用のデータ編成」で定義されている。いつ疾患が真に発生したのかは分からないので、最初に疾患が記録された検査日とその前回の疾患が見られなかった検査日の中間日を発病時期とした。この方法の代わりに、最初に診断が下された検査日を使用する方法がある。非被爆者、被爆者の受診パターンが似かよっていて線量と無関係な場合、線量反応関係を見出すためには両方法にほとんど差はない。対象者がすべてのAHS検査に参加できなければ、どちらの方法を用いても発生時の推定は不確実になる。疾患によっては、どちらの方法をも用いることができる。発生時期を、AHS受診時に発見されるより前にすることがより合理的であると考え、中間点を使用することにした。

AHS検診に少なくとも1度は参加している10,293人を使って、受診パターンが放射線量の影響を受けていないという想定の有効性を調べた。受診率と線量の正の関連は、推定リスクを大きくする可能性がある。1回目の検診を除き、死亡するまでに受けることができる検診回数 $m_i - 1$ のうち、最初の検診以後、実際受けた検診回数 $x_i - 1$ をロジットモデルを用いて線量、市、性、被爆時(ATB)年齢に対して回帰推定をした。

$$\ln [p_i / (1 - p_i)] = \alpha_0 + \alpha_1 (\text{city}_i) + \alpha_2 (\text{sex}_i) + \alpha_3 (\text{dose}_i) + \alpha_4 (\text{age ATB}_i) + \alpha_5 (\text{age ATB}_i)^2 + \dots$$

ただし、

$$p_i (x_i - 1) / (m_i - 1), \quad i = 1, \dots, 10,293$$

放射線量は受診率に影響しなかったが、市、性、被爆時年齢の影響は有意であった。長崎の対象者の受診率は広島の対象者よりも低い。これは長崎の対象者の転出率が高いためであるかもしれない。予測どおり女性の受診率は男性よりも高い。受診率は被爆時年齢が15歳以下では上昇し、60歳後期に達した対象者では減少するという傾向が見られた。この場合、被爆時年齢は到達年齢の代わりとして考えることができる。

症例確認方法は線量、健康状態、市と無関係であるという4番目の条件は、それを満足させることもその有効性を立証することも難しい。検査担当医も患者と接触する職員も対象者の線量レベルを知らされていない。疾患発見率の変化と調査目標の関心の変遷による症例確認率の変動、そして随時行われる特別調査の導入は、対象者が被爆状況に関係なく同じように影響されるのであれば、線量の影響の検出に重大な問題を起こすことはない。しかし、このような変化は経年的な傾向を歪める。

受診率が対象者の健康状態に関連している場合は、リスク推定に偏りが生じ得る。例えば、放射線量に伴い健康上の問題が実際起こるとすれば、複数の疾患を患う対象者がより多く受診すれば推定リスクを大きくするだろう。AHSの受診率が健康状態と無関係であるという想定を立証する方法の一つは、いくつかの主要疾患に基づいて疾患指標を考え、その受診頻度との関係を見ることである。健康状態の分類は簡単ではなく、そのような調査はこの報告書では行われていない。